

**Histologische Klassifikation der Tumoren
der Harderschen Drüse
bei der NMRI-, CBA- und Balb/c-Maus**

Disbui. München

1988

Georg Kehrein

Aus dem Institut für Pathologie
der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Neuherberg
Direktor: Prof. Dr. W. Gössner

eingereicht über das Institut für Tierpathologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
Vorstand: Prof. Dr. E. Dahme

**Histologische Klassifikation der Tumoren der Harderschen Drüse
bei der NMRI-, CBA- und Balb/c-Maus**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

eingereicht von
Georg Kehrein
aus Thalfang

München 1988

Georg Kehrein

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Univ.-Prof. Dr. E. Dahme

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. H.-G. Liebich

Tag der Promotion: 24. Februar 1989

Inhalt

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	2
2.1.	Historisches	2
2.2.	Anatomie	3
2.2.1.	Maus	3
2.2.2.	Tierartliche Unterschiede	5
2.3.	Histologie	5
2.3.1.	Histologischer Aufbau	5
2.3.2.	Drüsenalveolen	7
2.3.2.1.	Drüsenzellen	7
2.3.2.2.	Myoepithelzellen	10
2.3.3.	Ausführungsgang	12
2.3.4.	Sekretionsmodus	12
2.4.	Sekret	14
2.4.1.	Lipide	14
2.4.2.	Porphyrine	14
2.4.3.	Melatonin	19
2.5.	Funktion	20
2.6.	Entwicklung	24
2.7.	Endokrine Einflüsse	26
2.8.	Pathologie	28
2.8.1.	Pathologische Anatomie	29
2.8.2.	Histopathologie	29
2.8.2.1.	Benigne Tumoren	30
2.8.2.2.	Maligne Tumoren	32
2.8.2.3.	Mischtumoren	34
2.8.2.4.	Spontaninzidenz	34
2.8.2.5.	Induzierte Tumoren	40
2.8.3.	Differentialdiagnose	40

	Seite
3. Eigene Untersuchungen	42
3.1. Material und Methoden	42
3.2. Ergebnisse	44
3.2.1. Klassifikation	46
3.2.1.1. Zystadenome	47
3.2.1.2. Gemischt papillär-zystische Adenome	48
3.2.1.3. Papilläre Zystadenome	49
3.2.1.4. Papilläre Adenome	51
3.2.1.5. Prämaligne Adenome	52
3.2.1.6. Adenokarzinome	54
3.2.1.7. Wenig differenzierte Karzinome	55
3.2.1.8. Undifferenzierte Karzinome	57
3.2.1.9. Metastasierung	58
3.2.1.10. Abbildungen 1 - 25	60
3.2.2. Statistische Auswertung der Befunde	76
4. Diskussion	81
5. Zusammenfassung - Summary	93
6. Literatur	97

1. EINLEITUNG

Die Hardersche Drüse ist eine hufförmige, lobulierte, tubuloalveoläre orbitale Drüse mit merokriner Sekretion. Ihr sekretführender Gang mündet am dritten Augenlid in den Konjunktivalsack. Sie kommt sowohl bei primitiven Tieren als auch bei Wirbeltieren und dort besonders ausgeprägt bei Nagern und Lagomorphen vor.

Die Funktionen der Harderschen Drüse sind noch weitgehend unklar, primär dient sie jedenfalls durch ihre Lipidsekretion der Befeuchtung des vorderen Augensegmentes. Weiterhin scheint sie eine Rolle als immunkompetenter Ort, als extraretinaler Photorezeptor und als Quelle für Pheromone und thermoregulatorische Lipide zu spielen.

Die Hardersche Drüse der Nager wird wegen ihrer Fähigkeit zur Synthese und Lagerung von Protoporphyrin zunehmend als Modell für die Porphyrinbiosynthese im Rahmen der Erforschung humaner Porphyrrien herangezogen.

Über spontane Neubildungen der Harderschen Drüse liegen bislang eher zufällige Einzelbeobachtungen vor. Eine erste kurze Arbeit über Inzidenz und Dignität der Neoplasien der Harderschen Drüse bei einer größeren Mäusepopulation aus mehreren Mäuseinzuchtstämmen wurde im Jahre 1983 von W. G. SHELDON et al. veröffentlicht.

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich vor allem mit folgenden Fragen:

1. Ist die weitgehend übliche Klassifikation der Tumoren der Harderschen Drüse in Adenome und Adenokarzinome sinnvoll und ausreichend?
2. Wie hoch ist, vergleichend gesehen, die Spontaninzidenz der Tumoren der Harderschen Drüse bei den drei Mäuseinzuchtstämmen NMRI, CBA und Balb/c?
3. Gibt es Unterschiede bezüglich des Alters des Auftretens, der Histomorphologie und damit der Dignität der Tumoren der Harderschen Drüse bei den genannten drei Mäuseinzuchtstämmen?

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Historisches

Johann Jakob HARDER war ein bekannter Arzt und Naturwissenschaftler seiner Zeit. Er wurde am 17. September 1656 in Basel geboren, erhielt mit 15 Jahren seine Anerkennung als Magister und studierte anschließend in Basel Medizin und in Lyon und Paris Anatomie und Chirurgie. Zurück in Basel, erhielt er 1675 die Doktorwürde und wurde drei Jahre später zum Professor für Rhetorik und 1686 zum Professor für Physik berufen. 1687 erhielt er den Lehrstuhl für Anatomie und Botanik, 1703 wurde er zum Professor für Theoretische Medizin ernannt. Er beschäftigte sich hauptsächlich mit der vergleichenden Anatomie, hatte aber auch großes Interesse an der Pathologischen Anatomie (KENNEDY 1970).

Im Jahre 1694 veröffentlichte er in den *Acta eruditorum Lipsiae* eine Arbeit unter dem Titel "*Glandula nova lachrymalis una cum ductu excretorio in cervis et damis*", in der er als erster die später nach ihm benannte Drüse beschrieb. In späteren Jahren wird die Glandula Harderiana auch bei zahlreichen anderen Tieren wie Vögeln, Amphibien, Reptilien und verschiedenen Säugetieren entdeckt, ihre Unterscheidung zur Tränendrüse und zur Nickhautdrüse aber immer mehr verwischt. Bis zur zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts versteht man unter der Harderschen Drüse solche Drüsen, welche im medialen Winkel der Augenhöhle liegen, ganz unabhängig von ihrem Bau und der Tierart. Erst später wird entdeckt, daß beim Schwein und beim Hirsch im medialen Augenwinkel zwei verschiedene Drüsenbildungen vorkommen und daß nur die tiefere der beiden der von Harder beschriebenen entspricht (WALTER 1924). PETERS (1890) und LOEWENTHAL (1892) stellten durch histologische Untersuchungen dann endgültig fest, daß im medialen Augenwinkel zwei durch ihre Feinstruktur durchaus unterscheidbare Drüsengebilde vorhanden sind. Sie bezeichneten die der Tränendrüse ähnliche, wenn nicht gleiche, als

"Nickhautdrüse" und die andere mit ihrem gänzlich eigenartigen Bau als "Hardersche Drüse". LOEWENTHAL (1892, 1896) untersuchte die Hardersche Drüse bei verschiedenen Säugern und fand folgende Kriterien zur Unterscheidung von Nickhaut- und Harderdrüse:

Die Hardersche Drüse hat nur einen Ausführungsgang und ist deutlich vom Blinzknorpel getrennt, während die Nickhautdrüse mehrere Ausführungsgänge besitzt und in enger Verbindung zum Blinzknorpel steht. Weiterhin sind die Tubuluslumina der Harderschen Drüse weitaus größer als die der Nickhautdrüse.

Basierend auf diesen Unterscheidungskriterien bezeichnete er die Hardersche Drüse als *Glandula palpebrae tertiae profunda* und die Nickhautdrüse als *Glandula palpebrae tertiae superficialis*.

Im 20. Jahrhundert wurde die Hardersche Drüse nur noch bei Nagern und Lagomorphen wegen deren Verwendung als Labortiere und des später zu diskutierenden Modellcharakters der Drüse beschrieben.

2.2. Anatomie

2.2.1. Maus

Die Hardersche Drüse (Abb. 1) ist eine große, ventronasal in der Orbita gelegene Drüse, die mit 0,1 bis 0,12 % relativem Körpergewicht größer ist als der Augapfel. Sie besitzt einen kegelförmigen, von manchen Autoren als hufförmig beschriebenen Drüsenkörper, dessen Spitze unmittelbar dorsal des Foramen lacerum liegt und dessen Basis sich der hinteren Bulbus-hemisphäre anschmiegt. Der Drüsenkörper gliedert sich in einen kleineren Dorsal- und einen größeren Ventrallappen. Die Hardersche Drüse berührt basal die innere vordere Portion des Musculus masseter, temporal den Musculus temporalis, nasal die Maxilla und dorsal das Os frontale. Die in



der Tiefe gelegene Spitze liegt in enger Nachbarschaft zu Präsphänoide und Basisphänoide. Die Dorsalfläche der Drüse weist eine tiefere mediale Rinne für die Mm. rectus ventralis und retractor bulbi mit dem Fasciculus opticus, sowie eine temporale, flachere Rinne für den M. rectus lateralis auf. Unter dem Dorsallappen verborgen liegt noch weiter nasal eine dritte Rinne für den M. rectus medialis. Außerdem bedeckt der Dorsallappen die ansatznahen Teile der Mm. rectus ventralis, retractor bulbi mit dem Fasciculus opticus, rectus medialis, rectus dorsalis und levator palpebrae superioris (TILGNER 1968a).

Die Drüsenoberfläche ist glatt und von rötlichgrauer Farbe. Makroskopisch sind keine Blutgefäße erkennbar. Ferner fällt eine unregelmäßige Sprenkelung mit einem dunkelbraunen Pigment auf. Die Drüsenbasis ist mit der Basis der Nickhaut verbunden und sozusagen an einem Stiel in der Orbita aufgehängt. Durch diesen lockeren Bindegewebsstiel führt der am Drüsenhilus entspringende einfache Ausführungsgang über die ventronasale Bulbusoberfläche zu seiner Mündung auf der nasalen Außenfläche des dritten Augenlides (TILGNER 1968a, SAKAI 1981).

Die arterielle Versorgung der Harderschen Drüse erfolgt durch die Äste der aus der A. carotis interna entspringenden A. ophthalmica. Die venöse Entsorgung wird von den Vv. superiores und nasales, die einen Gefäßknoten an der Drüsenbasis bilden, gewährleistet und das Blut über V. ophthalmica und Sinus cavernosus der V. jugularis interna zuleiten (TILGNER 1968b). Die Lymphdrainage erfolgt über die Lnn. cervicales profundi in den Truncus jugularis und von hier nach Vereinigung mit Truncus subclavius und Ductus thoracicus in den Venenwinkel (MIOTTI 1965).

2.2.2. Tierartliche Unterschiede

Die Hardersche Drüse der Lagomorphen besteht aus zwei Anteilen, einem kleineren weißen oberen und einem größeren rötlichen unteren (LOEWENTHAL 1892, SAKAI 1981). Die Ausführungsgänge beider Anteile vereinigen sich im Hilusbereich, um dann in der Nähe des freien Randes der Nickhaut in den Konjunktivalsack zu münden (KAMOCKI 1882).

Bei Walartigen besteht die Drüse ebenfalls aus zwei Anteilen, die aber hier voneinander getrennt sind; ein großer Anteil liegt nasal und ein kleiner temporal des Augapfels. Beide Teile besitzen einen separaten Ausführungsgang. Der temporale Anteil nimmt die Position der Tränendrüse ein und sein Ausführungsgang mündet wie bei dieser auf der Temporalseite des Auges in den Konjunktivalsack (SAKAI 1981).

Beim Schwein ist die Hardersche Drüse mit 1x1x3 cm relativ stark reduziert. Sie ist mit der Nickhautdrüse durch ein fibröses Band verbunden und berührt diese in einem schmalen Abschnitt. Der einfache Ausführungsgang mündet etwa 1,5 cm vom freien Rand entfernt auf der Bulbusfläche des dritten Augenlides (LOEWENTHAL 1892, ZIETSCHMANN 1977).

Beim Rind, besonders deutlich beim Kalb, setzt sich von der großen Nickhautdrüse ein haselnußgroßer freier Teil ab, der vom Aufbau her der Harderschen Drüse sehr ähnlich ist (ZIETSCHMANN 1977).

2.3. Histologie

2.3.1. Histologischer Aufbau

Der Aufbau der Harderschen Drüse wird von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich beschrieben:

WOODHOUSE und RHODIN (1963), NORVELL und CLABOUGH (1972) und BUSCHKE (1933) beschreiben ihren Aufbau als zusammengesetzt tubuloalveolär, was bedeutet, daß ein eigentliches

Gangsystem innerhalb der Drüse existiert. Demgegenüber be-
streiten LOEWENTHAL (1892), HUMMEL et al. (1966) und SAKAI
(1981) das Vorhandensein eines intraglandulären Gangsystems
und bezeichnen den Aufbau als azinös bzw alveolär, viel-
leicht tubuloalveolär.

Die Hardersche Drüse (Abb. 2) ist von einer dünnen Binde-
gewebetskapsel umhüllt, die in enger Verbindung mit der Peri-
orbita steht. Bindegewebsstränge aus der Kapsel teilen die
Drüse undeutlich in Lappen und Läppchen. Bestandteile des
Bindegewebes sind Fibroblasten, Kollagenfasern, Nerven und
Blutgefäße und gelegentlich Makrophagen, die vereinzelt mit
Pigment beladen sind (JOHNSTON et al. 1985).

Die im Bindegewebe verlaufenden Nerven entstammen sowohl
dem sympathischen als auch dem parasympathischen Nervensy-
stem. HUHTALA et al. (1977) weist mit Hilfe von Denerva-
tionsversuchen und histochemischen Untersuchungen nach, daß
acetylcholinesterase-positive Fasern dem Nervus zygomaticus
entstammen, während adrenerge Fasern, die dem Ganglion cer-
vicale superficiale entstammen, die Hardersche Drüse über
den Nervus trigeminus erreichen. Die cholinergen Fasern en-
den meist an Myoepithelzellen, nur wenige sind zwischen den
Drüsenzellen darzustellen. Adrenerge Fasern werden nur im
Zusammenhang mit Blutgefäßen beobachtet und haben so besten-
falls sekundär Einfluß auf die Drüsensekretion.

Die Bindegewebetskapsel der Glandula Harderiana ist von
einer dünnen Lage extrem abgeflachter, bis 0,1 µm dicker
Zellen bedeckt, die von SAKAI (1981) und JOHNSTON et al.
(1987) als Endothel des venösen Orbitalsinus interpretiert
werden. Dieser Sinus ist bei den Nagern sehr gut ausgebildet
und sorgt für die Drainage des gesamten Orbitainhaltes.

2.3.2. Drüsenalveolen

2.3.2.1. Drüsenzellen

Die Alveolen sind von einem Epithel ausgekleidet (Abb. 2), das je nach Sekretionsstatus hochprismatisch bis kubisch ist (LOEWENTHAL 1892). WALTER (1924) führt diese Formveränderung auf die Füllung mit Sekretkörnchen und "den bei genügender Füllung erfolgenden Abriß des dem Lumen zugewandten Zellteils" zurück.

SAKAI (1981) beschreibt die Drüsenzellen als einheitlich hochprismatisch mit azidophilem Zytoplasma, das zahlreiche lipidhaltige Sekretvakuolen enthält. Die Zellspitze wölbt sich bei starker Füllung oft ins Tubuluslumen vor, was den Zellen ein flaschenförmiges Aussehen verleiht. Die Drüsenzellen lassen sich in eine basale und eine distale Zone einteilen. Der basale kernhaltige Teil färbt sich viel intensiver als der distale. Die Grenze zwischen diesen beiden Zonen ist nicht geradlinig, da das Zytoplasma des dunkleren Basalteils in die hellere Distalzone in Form einzelner Fortsätze hineinragt. Der Distalteil erscheint heller, da der ganze Zellkörper mit Sekretkörnern respektive -tropfen angefüllt ist, und das Protoplasma nur feinste Zwischenschichten bildet. Auch im basalen Teil finden sich Sekretvakuolen, jedoch nur in geringer Menge und durch dicke Protoplasmastränge getrennt (WALTER 1924). Der Kern der Drüsenzellen ist verhältnismäßig groß, rund und im basalen Zelldrittel gelegen. Jeder Kern enthält ein, zwei, gelegentlich auch mehrere Nukleoli und reichlich Heterochromatin (JOHNSTON et al. 1985).

In neueren Untersuchungen werden verschiedene Epithelzelltypen unterschieden. Bei der Präriemaus (*Pseudomys australis*) unterscheidet JOHNSTON et al. (1985) drei Typen, von denen Typ I 63-80 %, Typ II 3-9 % und Typ III 11-29 % der Drüsenzellen stellt. Typ-I-Zellen sind durch ihre zahlreichen Lipidvakuolen charakterisiert, die vor allem in den

apikalen zwei Zelldritteln lokalisiert sind. Die Zellmembran an Basis und Seiten ist glatt mit Ausnahme einiger fingerförmiger Verbindungen zur Nachbarzelle. Rauhes endoplasmatisches Retikulum ist spärlich vorhanden, während Ribosomen über das ganze Zytoplasma verteilt sind. Eine große Zahl kleiner Vesikel bildet eine dichte opake Matrix, die als Bestandteil des glatten endoplasmatischen Retikulums interpretiert wird. Einen typischen Golgiapparat können JOHNSTON et al. nicht nachweisen. Die sehr zahlreichen Mitochondrien stellen sich als kleine, dichte, runde oder stäbchenförmige Gebilde mit wenigen, unregelmäßig angeordneten Cristae dar.

Das herausragende Merkmal der Typ-II-Zellen sind die Mitochondrien, die größer als die der Typen I und II sind. Ihre Form reicht von kugelförmig über stäbchenförmig bis dünn mit aufgetriebenen Enden. Während kleinere Mitochondrien unregelmäßig über das Zytoplasma verteilt sind, sind die größeren in Stapel bis zu 20 Stück zusammengefaßt. Außerdem beobachtet man mehrere konzentrisch um ein zentrales angeordnete Mitochondrien. Im Gegensatz zu den beiden anderen Zelltypen besitzt Typ II einen Golgiapparat, der sich aus übereinandergeschichteten Zisternen, Vakuolen und Vesikeln zusammensetzt.

Typ-III-Zellen beinhalten nur wenige kleine Lipidvakuolen und ihr Zellkern ist immer zentral gelegen.

Bei der Waldmaus (*Apodemus sylvaticus*) unterscheiden JOHNSTON et al. (1987) zwei Zelltypen, die jeweils wieder eine Untergruppe bilden. Beide Zelltypen stellen in etwa die gleichen Anteile.

Typ-II-Zellen besitzen große und helle Lipidvakuolen, zahlreiche stäbchenförmige Mitochondrien, große Mengen Ribosomen, kein rauhes endoplasmatisches Retikulum (ER) und selten einen Golgi-Apparat. Die Lipidvakuolen haben einen Durchmesser von 3,5-4, μm und die meisten von ihnen besitzen eine Kappe aus mehrschichtigen Membranen. Diese Membranstrukturen werden auch im Zytoplasma angetroffen. Als Fortsetzung des glatten ER finden JOHNSTON et al. (1987) bei den

Typ-II-Zellen zahlreiche polytubuläre Bündel, die aus ca. 10 Röhrchen mit einem Durchmesser von 40 nm und einer Länge von 2, μ m zusammengesetzt sind.

Typ-IIa-Zellen, die etwa 40 % der Typ-II-Population stellen, unterscheiden sich von diesen durch Myriaden glattwandiger Vesikel des glatten ER, die der Zelle ein schaumiges Aussehen verleihen. Auch erscheint der Zellkern bei diesen Zellen kleiner und wirkt geschrumpft.

Der Zellkern der Typ-I-Zellen ist größer als der bei Typ II, die Lipidvakuolen sind kleiner und besitzen keine Membrankappe. Auch können in den Zellen des Types I keine polytubulären Bündel nachgewiesen werden.

Typ-Ia-Zellen stellen ungefähr 10 % der Typ-I-Zellen und unterscheiden sich von diesen durch ein mehr vesikuläres als tubuläres glattes ER und besitzen wie die Typ-IIa-Zellen einen kleineren und geschrumpft wirkenden Zellkern.

GRAFFLIN (1942) beschreibt bei Wistar-Ratten ebenfalls zwei Zelltypen, die einen bezeichnet er als Hauptzellen (principal cells), die anderen als helle Zellen (clear cells).

Die Hauptzellen sind mit kleinen, scharfbegrenzten, farblosen, einigermaßen runden und unterschiedlich großen Vesikeln gefüllt. Diese Vesikel haben weder das Aussehen normaler Fett-Tröpfchen, noch besitzen sie die Schärfe und hohe Brechkraft der aus Magendrüssen und Pankreas bekannten Zymogengranula.

Die hellen Zellen sind weitgehend frei von diesen Vesikeln. Sie besitzen in unterschiedlicher Menge feine Granula und größere, runde Tröpfchen unterschiedlicher, meist schwacher Lichtbrechung und unterschiedlicher Größe. Diese Tröpfchen erinnern mehr an Fett-Tröpfchen, wie man sie von anderen lipidsezernierenden Drüsen kennt. Das Zytoplasma der hellen Zellen erscheint eosinophiler als das der Hauptzellen.

Auch WATANABE (1980) beschreibt bei männlichen Albinomäusen zwei Zelltypen, die er als A- und B-Zellen bezeichnet. Dabei sind die A-Zellen die weitaus häufigeren. A-Zellen be-

sitzen eine große Anzahl Vakuolen, die an der Zellspitze zusammenfließen. Auch B-Zellen enthalten zahlreiche Vakuolen, die sich aber deutlich von denen der A-Zellen unterscheiden. Die Vakuolen der B-Zellen sind von stark gefärbten Ringen umgeben, die bei starker Vergrößerung als aus Lamellen zusammengesetztes fibrilläres Material erscheinen. Weiterhin enthalten A-Zellen weniger glattes ER und größere Mitochondrien als B-Zellen.

BROWNSCHIEDLE und NIEWENHUIS (1978) fassen die Unterschiede der beiden Zelltypen wie folgt zusammen:

1. Typ-A-Zellen sind häufiger als Typ-B-Zellen und beinhalten eine größere Zahl größerer Sekrettröpfchen als diese.
2. Die Mitochondrien der A-Zellen sind größer, seltener und schwerer zu identifizieren als die elektronendichteren der B-Zellen.
3. B-Zellen besitzen große Mengen glatten Endoplasmatischen Retikulums, das in einer charakteristischen, in A-Zellen nicht anzutreffenden Anordnung vorhanden ist.

HOFFMAN (1971) beschreibt bei der Harderschen Drüse des Hamsters einen Sexualdimorphismus, der aber nur histologisch erkennbar ist. Beim männlichen Tier beschreibt er zwei Zelltypen, von denen der eine dem Weibchen fehlt und beim Männchen nach Kastration ebenfalls verschwindet. Auch auf ultrastruktureller Ebene kann dieser Dimorphismus dargestellt werden. BUCANA und NADAKAVUKAREN (1972) berichten beim Männchen von aus Tubuli zusammengesetzten Bündeln, die in enger Verbindung zu Mitochondrien und Zellkern stehen. Diese Bündel fehlen dem weiblichen Hamster.

2.3.2.2. Myoepithelzellen

Zum ersten Mal werden die Myoepithelzellen der Harderschen Drüse von KAMOCKI (1882) beschrieben und als Sternzellen bezeichnet. Er kann "an den Endschläuchen der Harderschen Drüse bei den verschiedenen untersuchten Nagern überall die

gleichen korbformigen, aus Sternzellen zusammengesetzten Propriahüllen" nachweisen. Nach seinen Beobachtungen sind "die Maschen des Körbchennetzes durch ein zartes homogenes Häutchen geschlossen, das aber nicht eine gesonderte Hülle darstellt, der die Sternzellen aufliegen, sondern letztere bilden gewissermaßen sternförmige Verdickungen derselben. Die Sternzellen enthalten große, platte, ovale Kerne."

BUSCHKE (1933) stellt diese Zellen mit Hilfe Cajal's Uransilbermethode dar. Er findet an ihnen Endigungen vermutlich sympathischer Nervenfasern, nennt sie "Korbzellen" und stellt sie den aus Schweißdrüsen bekannten Myoepithelzellen gleich.

CHIQUOINE (1958) untersucht die Myoepithelzellen mit dem Elektronenmikroskop. Er findet heraus, daß die Zellen, wie auch bei anderen Drüsen (Milch-, Schweiß- und Tränendrüse), zwischen Basalmembran und Drüsenzellen liegen. Er beschreibt die Zellen als sternförmig oder spinnenähnlich mit einem zentralen, den Kern aufnehmenden Anteil und zahlreichen zarten Zytoplasmafortsätzen, die zwischen Basalmembran und Drüsenepithel verlaufen. Die Kerne beschreibt er als zylindrisch und der Basalmembran parallel eng anliegend. Die Zytoplasmafortsätze sind ungefähr $0,6\mu\text{m}$ oder weniger im Durchmesser. Die Verbindung der Myoepithelzellen mit den Drüsenzellen ist sehr eng, ohne jeglichen Interzellularspalt. Im Bereich des Zellkerns sind einige fingerförmige Verknüpfungen nachweisbar. CHIQUOINE stellt weiterhin parallel zur Basalmembran vom Zellkern bis in die Zytoplasmafortsätze ziehende Fibrillen dar, die für die Kontraktilität der Zelle sorgen. Ihre Länge gibt er mit $0,25\mu\text{m}$ und ihren Durchmesser mit $60-80 \text{ \AA}$ an. Ansatz und Ursprung der Myofibrillen können von ihm nicht dargestellt werden.

WATANABE (1980) kann die Myoepithelzellen nach Behandlung der Harderschen Drüse mit HCl und Kollagenase, also nach Entfernen von Kollagen und Basalmembran, bildlich darstellen.

2.3.3. Ausführungsgang

Die Hartersche Drüse besitzt kein intrazelluläres Gangsystem. Die Drüsentubuli fließen am Drüsenhilus in einen gemeinsamen, einfach angelegten Ausführungsgang zusammen. Am Beginn ist der Gang noch von hochprismatischen, dem eigentlichen Drüsenepithel gleichenden Zellen ausgekleidet, die ebenfalls Lipidvakuolen enthalten und auch sekretorisch aktiv sind. Mit dem Verlassen der Drüse ändert sich die zelluläre Auskleidung schlagartig, verbunden mit einer Erweiterung des Lumens. Die Zellen werden flacher, sind von Mikrovilli bedeckt und enthalten keine Sekretvakuolen mehr (JOHNSTON et al. 1987).

Der Ausführungsgang läßt sich in zwei Abschnitte einteilen, von denen der proximale gewunden mit gefalteten Wänden und der distale gerade mit einer ampullenförmigen Erweiterung ist. Von dieser Kammer aus führt ein enger Kanal zur Mündung auf der Oberfläche der Nickhaut. Kurz vor der Mündung ist die Gangwand durch zahlreiche flache Gruben gekennzeichnet, die von Zellen mit hellen mukösen Granula ausgekleidet sind. Die Außenfläche der Mündung wird von einem mehrschichtigen Plattenepithel gebildet, dessen Oberfläche von Mikrovilli bedeckt ist (JOHNSTON et al. 1985). KAMOCKI (1882) beschreibt dieses Epithel als "Übergangsepithel, welches mit der Nickhaut übereinstimmt und einzelne Becherzellen enthält".

2.3.4. Sekretionsmodus

KAMOCKI (1882) kommt bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das in den Zellen gebildete Sekret "einfach in das Lumen der Drüsenschläuche ausgestoßen wird, ohne daß die Zelle ihre Lebensfähigkeit verliert und zugrunde geht. Vielmehr fährt sie fort weiter zu funktionieren während eines Zeitraumes, der sich nach den bis jetzt vorliegenden Daten

auch nicht einmal annähernd bestimmen läßt". Er schließt also eine holokrine Sekretion wie bei Talgdrüsen aus, da die Zellen weder Anzeichen eines Zugrundegehens (Karyolysis) noch das Epithel Zeichen einer Erneuerung (Mitosen) zeigt.

WALTER (1924) nimmt einen apokrinen Sekretionsmodus an, da er folgenden Vorgang beobachtet: Nachdem sich genügend Sekretkörnchen im apikalen Teil der Zelle angesammelt haben und diese hochprismatisch geworden ist, bildet sich eine protoplasmatische Kappe aus, die sich abschnürt, wodurch sich die Zelle öffnet und ihr Sekret freigibt. Der distale Zellabschnitt zerfällt, während der basale unverändert bleibt, so daß der Sekretionszyklus von neuem beginnen kann. Aufgrund dieser auch in Milchdrüse, Analdrüse und Präputialdrüse beobachteten Sekretionsweise, er nennt sie "blasen- oder ballonförmige", ordnet WALTER die Hardersche Drüse den modifizierten Hautdrüsen zu.

WOODHOUSE und RHODIN (1963) können jedoch anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen einen merokrinen Sekretionsmodus nachweisen. Sie beobachten, daß die die Lipidvakuolen innerhalb der Zelle umgebende Membran mit der apikalen Zellwand verschmilzt und so der Vakuoleninhalt ins Lumen abgegeben wird. WATANABE (1980) und WOODING (1980) kommen bei ihren ebenfalls elektronenoptischen Untersuchungen zum gleichen Ergebnis.

SAKAI (1981) schließt daraus, daß die Hardersche Drüse keine modifizierte Hautdrüse ist, da hier das einzige Beispiel einer merokrinen (ekkrinen, exozytotischen) Sekretion lipidhaltigen Materials vorliegt. Andere Drüsen mit lipidhaltigen Produkten sezernieren entweder holokrin (Talgdrüsen) oder apokrin (Milchdrüse).

2.4. Sekret

2.4.1. Lipide

Es liegen sowohl Untersuchungen histochemischer als auch biochemischer Natur vor. LOEWENTHAL (1892) weist bereits den fettigen Charakter des Sekretes mit Hilfe der Osmiumsäurebehandlung nach. Auch WALTER (1924) berichtet über die schwarzen Ringe osmierten Fettes in den Tubuluslumina und bezeichnet sie als Ringkörner. Bei weiteren Anfärbungen mit Sudan III, Neutralrot und Nilblau kommt er zu dem Schluß, daß hauptsächlich Neutralfette sowie Gemische aus Cholesterin und Fettsäuren und vielleicht freien Fettsäuren und Seifen sezerniert werden. COHN (1955) weist mit Baker's saurem Hämateintest Phospholipide und mit dem Liebermann-Burchard-Test Cholesterol oder Cholesterolester nach. WATANABE (1980) findet durch Dünnschichtchromatographie heraus, daß der Lipidanteil des Sekretes vorwiegend aus Glyceryl-Äther-Diestern und Phospholipiden besteht. Die Glyceryl-Äther-Diester kann er als Hydroxyalkylglycerol identifizieren.

2.4.2. Porphyrin

KAMOCKI (1882) beschreibt als erster bei der Ratte einen reichlich vorhandenen roten körnigen Farbstoff im Sekret der Harderschen Drüse, der "durch Alkalien und verdünnte Essigsäure nicht verändert, von Alkohol, Äther und Nelkenöl nicht gelöst wird, in schwachen Mineralsäuren verblasst und durch stärkere Mineralsäuren zerstört wird." Er kann intrazellulär kein Pigment nachweisen und schließt daraus, daß dessen endgültige Bildung erst in dem in das Lumen abgegebenen Sekret stattfindet.

LOEWENTHAL (1892) stellt bei der weißen Maus die mikroskopisch sichtbaren Pigmentkörner der makroskopisch sichtbaren Pigmentierung der Kapsel gleich. Er findet die Pigment-

körner nicht nur in den Drüsentubuli, sondern er beschreibt auch Häufchen von gelblich-bräunlichem Pigment, die zwischen den Epithelzellen des Ausführungsganges eingestreut sind.

BUSCHKE (1933) findet bei Ratten und Mäusen die Lumina weitgehend ausfüllende Massen mit teilweise konzentrischer Schichtung. "Während in den meisten Fällen die Abgrenzung dieser Konkreme eine sehr scharfe ist und nur manchmal eine Anzahl verstreuter Farbkörnchen um sie herum im Lumen liegt, ist stellenweise eine merkwürdige Anordnung dieses Stoffes zu sehen: Die erweiterten Gänge sind nicht allein von diesen Massen erfüllt, sondern auch die umgebenden Epithelien, vor allem das Stroma enthalten dieses in der nun feinen Verteilung mehr gelbbraun erscheinende Pigment in Form feiner und grober Granula. Dabei besteht zum Teil erhebliche Rundzellinfiltration im Stroma." Er stellt die Hypothese auf, daß es sich bei den Pigmentkörnern um eingedicktes Sekret und bei den Rundzellinfiltraten um eine Resorptionerscheinung handelt. Bei der Betrachtung Harderscher Drüsen von Ratten anderer Laboratorien fällt ihm eine feinkörnigere Struktur der Konkreme auf, und er stellt die Frage, ob es sich eventuell um Verschiedenheiten der Sekretion bei verschiedener Lebensweise und Ernährung handelt. Beim Versuch der chemischen Identifizierung kommt BUSCHKE zu folgendem Ergebnis: Die Konkreme sind in den üblichen Lipoidlösungsmitteln nicht löslich und werden von Wasserstoffsuperoxid nicht gebleicht. In alkoholischer Schwefelsäure erfolgt eine Farbänderung zu einem hellen Schmutzgrün im Sinne der Gmelinschen Reaktion. In alkoholischer Ammoniaklösung werden die Konkreme gelbbraun gebleicht, wobei die konzentrische Schichtung deutlicher erkennbar wird. Sie sind in alkoholischer Natronlauge löslich, werden von Schwefelammonium hingegen nur etwas angegriffen. Eine Anfärbung durch Sudan III, Neutralrot und Nilblau sowie ein Eisennachweis gelingen nicht. BUSCHKE kommt schließlich zu dem Ergebnis, daß es sich um einen dem Hämatoidin ähnlichen Stoff handeln muß. Wegen des Fehlens freien Blutes sowohl in

Drüsengewebe als auch Tubuluslumen kann er sich aber dessen Herkunft nicht erklären. Ihm ist offenbar die Beobachtung von DERRIEN und TURCHINI (1924) nicht bekannt, die bei Sektionen von Ratten unter ultraviolettem Licht eine Rotfluoreszenz beobachten und dadurch auf den Porphyrincharakter des Pigmentes schließen. Wegen seines Löslichkeits- und spektroskopischen Verhaltens stellen sie es dem Kämmerer-Porphyrin und dem in Eierschalen verschiedener Vogelarten gefundenen Ooporphyrin nahe. Sie untersuchen daraufhin Hardersche Drüsen von Kaninchen, Meerschweinchen, Huhn, Elster, Schildkröte und Frosch, können aber nur bei Tieren der Gattung Mus die Rotfluoreszenz beobachten.

GRAFFLIN (1942) geht der Frage der Herkunft der Porphyrine mit Hilfe verschiedener histologischer Techniken nach. Er kann mit dem Fluoreszenzmikroskop im Zytoplasma der Drüsenzellen eine homogene, agranuläre Fluoreszenz nachweisen, findet aber keine intrazellulären Pigmentkonkremente. Beim Betrachten des Bindegewebes sieht er einzelne Makrophagen und Fibroblasten mit den intraluminal gelegenen Konkrementen gleichenden Einschlüssen. Aus dieser Beobachtung zieht er den Schluß, daß "das Porphyrin irgendwo sonst im Körper produziert und lediglich durch die Hardersche Drüse sezerniert wird."

COHN (1955) findet heraus, daß das Pigment sudanophil ist, im sauren Hämateintest positiv reagiert, von Pyridin und Mineralsäuren gebleicht wird, kein Eisen enthält und in Fettlösungsmitteln unlöslich ist. Biuret-Test, Xanthoprotein-, Millon- und Ninhydrin-Schiff-Reaktion verlaufen negativ. Ferner wird das Pigment von Osmiumsäure und Eisen-Hämatoxylin verdunkelt, reduziert Kaliumferrozyanid, stellt Indophenol her und weist eine hellrote Fluoreszenz auf. Auf Grund dieser Ergebnisse kommt COHN zu der Vermutung, daß sich die von der Drüse sezernierten Lipide dem Pigment in Form von Lipoproteinen angliedern oder aber, was er für wahrscheinlicher hält, die Lipide in Pigment der Lipofuszingruppe umgewandelt werden, und so die Hardersche Drüse keine

Stapeldrüse für anderenorts gebildetes Pigment ist, sondern sie dieses Pigment selbst herstellt.

WATANABE (1980) beobachtet bei seinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen eine Ähnlichkeit zwischen osmiophilen, fibrillären Strukturen des im Alveolarlumen gefundenen Pigmentes und ebensolchen Strukturen in den Sekretvakuolen der B-Zellen. Für ihn sind damit die B-Zellen die Produktionsstätte der Porphyrine, während die bei weitem zahlreicheren A-Zellen für die Lipidsekretion zuständig sind.

TOMIO und GRINSTEIN (1968) und TOMIO et al. (1968) stellen bei ihren Untersuchungen fest, daß die Hardersche Drüse der Ratte alle für die Porphyrinbiosynthese notwendigen Enzyme enthält und weisen damit die de-novo-Synthese in den Drüsenzellen nach. Bei der Analyse der Drüse kommen sie weiter zu dem Ergebnis, daß die Hardersche Drüse männlicher Ratten durchschnittlich 15 µg Porphyrin pro 100 mg Naßgewicht enthält und dieses sich zu 87 % aus Protoporphyrin IX, zu 11 % aus Koproporphyrin und zu 2 % aus einem Tricarboxyl-Porphyrin zusammensetzt. Dieses Tricarboxyl-Porphyrin wird dann von KENNEDY et al. (1970) und JACKSON et al. (1976) mit Papier- und Dünnschichtchromatographie näher untersucht und als 4,6,7-tri(2-carboxyethyl)-1,3,5,8-tetramethyl-2-vinylporphyrin identifiziert und als "Harderoporphyrin" bezeichnet. Er zeigt darüber hinaus, daß es durch Dehydrogenierung einer Zwischenstufe in der Umwandlung von Koproporphyrin III in Protoporphyrin IX entsteht. KENNEDY (1970) vergleicht die Produktion und Stapelung des Harderoporphyrins mit der humanen erythropoetischen Porphyrie, bei der ein ähnliches Porphyrin gefunden wird (REMMELE 1984). Er glaubt, daß die Überproduktion des Porphyrins auf einen Defekt der Eiseninkorporation, also einen Mangel an Ferrochelatase zurückzuführen ist.

MARGOLIS (1971) untersucht den Porphyringehalt und den Gehalt der Harderschen Drüse an für die Porphyrinbiosynthese benötigten Enzymen bei verschiedenen Mäuseinzuchtstämmen und deren Kreuzungsprodukten. Er kann nachweisen, daß 5-Aminolävulinsäure-Synthetase das begrenzende Enzym ist und die

Porphyrinbiosynthese in der Harderschen Drüse unabhängig von der in anderen Organen abläuft und sich auch nicht durch Verabreichung porphyrie-induzierender Medikamente beeinflussen lässt. MARGOLIS stellt die Vermutung an, daß die Hardersche Drüse vom normalen Regulationsmechanismus abgekoppelt ist, da der sonst hemmende Häm-Gehalt in der Harderschen Drüse extrem niedrig ist.

Weiterhin können MARGOLIS (1971), STRONG (1942) und SHIRAMA et al. (1981b) Geschlechtsunterschiede des Porphyringehaltes nachweisen. Männliche Tiere liegen im Porphyringehalt immer, besonders deutlich in jugendlichem Alter, unter dem weiblicher Tiere. Dieser geschlechtsspezifische Porphyringehalt wird von SHIRAMA et al. (1981b) näher untersucht. Bei weiblichen Mäusen stellt er eine Zyklusabhängigkeit des Porphyringehaltes fest, der sein Maximum im Diöstrus und sein Minimum im Metöstrus hat. Nach Ovariektomie und Adrenalektomie steigt der Porphyringehalt deutlich an, nach Östron- und Progesteronapplikation steigt er noch weiter. Andererseits fällt er nach Testosteron- und Testosteron-plus-Progesteron-Gabe rasant ab. Bei männlichen Tieren bewirkt die Kastration einen Anstieg des Porphyringehaltes auf das Dreifache, also etwa auf das Niveau normaler Weibchen. Wird diesen Tieren Testosteron appliziert, bleibt der Anstieg aus. Die Versuche zeigen also eine Abhängigkeit der Porphyrinbiosynthese von Steroidhormonen, was die oben schon erwähnte Modellfunktion der Harderschen Drüse bei der Erforschung der humanen Erythropoetischen Porphyrie weiter unterstreicht. Die Geschlechtsunterschiede werden auch bei der Steppenmaus (*Pseudomys australis*) (JOHNSTON et al. 1985), der Waldmaus (*Apodemus sylvaticus*) (JOHNSTON et al. 1987) sowie beim Goldhamster (PAYNE et al. 1979) beobachtet. Bei letzterem stellen PAYNE et al. (1979) den höchsten Porphyringehalt bei tragenden Tieren fest und deutet die Porphyrinsekretion, eventuell in Verbindung mit anderen Pheromonen, als Indikator des momentanen Reproduktionsstatus.

FIGGE et al. (1942) stellen eine unterschiedliche Rotfluoreszenz und damit einen unterschiedlichen Porphyringehalt der Harderschen Drüse verschiedener Mäuseinzuchtstämme fest. Bei näherer Untersuchung weiterer Stämme zeigen sie eine Parallele zwischen dem Porphyringehalt der Harderschen Drüse und dem Auftreten von Mammatumoren auf. Sie vermuten entweder eine genetische Koppelung beider Merkmale oder einen Einfluß der sezernierten und beim Putzen wieder aufgenommenen Porphyrine oder aber einen Einfluß des porphyrinsynthetisierenden Enzymsystems auf die Entstehung der Mammatumoren.

2.4.3. Melatonin

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin) wird in der Harderschen Drüse der Ratte immunhistologisch und radioimmunologisch von BUBENIK et al. (1976, 1978) und PANG et al. (1976) erstmals nachgewiesen. Es tritt in der Harderschen Drüse etwa ab dem zehnten Lebenstag auf, und der Gehalt steigt bis zum 30. Tag post partum auf Erwachseneniveau an. Der Melatoningehalt unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit dem Höhepunkt in der Dunkel- und dem Tiefpunkt in der Hellphase. Den gleichen Hell-Dunkel-Rhythmus können VLAHAKES und WURTMAN (1972) und CARDINALI und WURTMAN (1972) für das den letzten Schritt der Melatoninbiosynthese katalysierende Enzym Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT) nachweisen. Es überträgt eine Methylgruppe von S-Adenosylmethionin auf die 5-Hydroxygruppe des N-acetylserotonins.

Die Hardersche Drüse scheint mithin als sekundäre, also nicht hypophysäre, Quelle körpereigenen Melatonins zu dienen (OZAKI und LYNCH 1976), die wegen eines nach Hypophysektomie immer noch 20 % des normalen Niveaus betragenden Melatoninspiegels vermutet wurde.

2.5. Funktion

Die eigentliche Aufgabe der Harderschen Drüse liegt trotz zahlreicher dahingehender Untersuchungen und Spekulationen immer noch weitgehend im Dunkeln.

Aufgrund der anatomischen Lage und der engen Beziehung zum dritten Augenlid muß die primäre Aufgabe der Glandula palpebrae tertiae profunda in der Befeuchtung, oder wegen des fettigen Sekretes besser Schmierung, und eventuell einer Unterstützung der Meibomschen Drüsen bei der Verhinderung des Überlaufens des praecornealen Tränenfilms gesehen werden (HOLLAND und FRY 1982, HUHTALA et al. 1977, HEBEL und STROMBERG 1976, SAKAI 1981).

Es gibt aber eine Reihe von Anzeichen, die vermuten lassen, daß der Harderschen Drüse auch andere Aufgaben zukommen. So ist die Größe der Drüse nicht positiv mit der des Auges korreliert. Bei einigen Wühl- und Blindmausarten, bei denen das Auge wegen der weitgehend unterirdischen, dunkeladaptierten (skotopischen) Lebensweise weitgehend rudimentär ist, hat die Glandula Harderiana eine beachtliche Größe. Weiterhin scheint es widersprüchlich, daß bei einigen Tierarten der Ausführungsgang der Drüse auf der Außenseite der Nickhaut in unmittelbarer Nähe der Tränenpapille mündet und so nur geringfügig zu deren Befeuchtung beitragen kann. Anders sieht es bei Meeressäugern und Wasservögeln, wie z. B. den Walen bzw. Enten aus, wo die Hardersche Drüse an die Stelle der Tränendrüse tritt und das Auge vor Salzwasser schützen soll (SAKAI 1981). BURNS (1979) kann nach Unterbinden des Ausführungsganges, Verödung oder Exstirpation der Drüse eine Veränderung der Gld. lacrimalis beobachten. Diese besteht aus einem deutlichen Gewichtsanstieg und einer Zunahme der sekretorischen Aktivität, die sich vor allem durch eine Zunahme der den Ausführungsgang auskleidenden Becherzellen darstellt.

Einige Autoren stellen bei ihren Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen Harderscher Drüse, Lichteinstrahlung,

Epiphyse und Geschlechtsorganen fest. Der Serotoningehalt der Zirbeldrüse unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit dem Maximum um die Mittagszeit und dem Tiefpunkt etwa um Mitternacht. WETTERBERG et al. (1970c) stellen geblendete Ratten solchen gegenüber, denen Auge und Hardersche Drüse entfernt wurden. Als Kontrollgruppe dienen intakte Tiere. Aus allen drei Gruppen werden Tiere in Dunkelheit, in verlängerten Lichtphasen und unter gewohnten Bedingungen (zehn Stunden Hellphase) gehalten. Es zeigt sich nun, daß die Ratten, denen nur das Auge entfernt wurde, weiterhin ihren zirkadianen Serotonin-Rhythmus beibehalten bzw. auf die verlängerte Lichtphase reagieren, während die Tiere, denen sowohl Auge als auch Hardersche Drüse entfernt wurden, den normalen Rhythmus nicht mehr beibehalten können. Ähnliche Resultate erzielen WETTERBERG et al. (1970b) bei der Untersuchung des Gehaltes der Zirbeldrüse an Hydroxyindol-O-Methyltransferase, eines an der Melatoninbiosynthese beteiligten Enzyms, wobei hier das Maximum am Tag und das Minimum in der Nacht liegt. Aus diesen Ergebnissen schreiben die Autoren der Harderschen Drüse eine Funktion als "extraretinalem Photorezeptor" zu. Wetterberg et al. können die Funktionsweise nicht erklären. Sie halten eine Transformation ultravioletten Lichtes in sichtbares Licht und dessen Reflektierung auf die lichtempfindlichen Zellen der Netzhaut durch die Porphyrinkristalle der Harderschen Drüse für möglich. REITER und KLEIN (1971) können nach einer 24stündigen Hellphase einen 20 %igen Gewichtsverlust und eine Veränderung der Epithelstruktur der Harderschen Drüse registrieren, was sie aber nicht für eine Untermauerung der Photorezeptor-Theorie WETTERBERG's halten. Auch O'STEEN et al. (1978) können eine Veränderung der Epithelstruktur nach Dauerbelichtung feststellen. Durch Abdecken eines Auges und anschließenden Vergleich der Harderschen Drüse der abgedeckten Seite mit der der offenen, finden sie auf der verdeckten Seite geringere oder gar keine Läsionen. Dieses Ergebnis stellt für sie eine Bestätigung der Photorezeptorhypothese dar. PEVET et al.

(1984) untersuchen den Einfluß der Gld. Harderiana auf die Registrierung von Lichtphasenveränderungen anhand der Thermoregulation bei Blindmäusen (Spalacidae), einer Gattung mit atrophierten, hinter verwachsenen Augenlidern liegenden Augen und einer außergewöhnlich großen Harderschen Drüse. Sie stellen fest, daß die Hardersche Drüse eine entscheidende Rolle bei der Registrierung von Lichtphasenveränderungen spielt, während die Augen dieser Aufgabe nicht mehr nachkommen, was sie durch Entfernen derselben belegen. Da die Hardersche Drüse keine Photorezeptorzellen besitzt, vermuten sie wegen der schon oben beschriebenen Fähigkeit der Drüse zur Bildung von Melatonin und 5-Methoxytryptamin eine Registrierung der Lichtperioden mittels chemischer Reaktionen und eines hormonellen Informationsflusses zu den Thermoregulationszentren.

Eine weitere Aufgabe wird der Harderschen Drüse in der Produktion von Pheromonen zugeschrieben. Schon BUSCHKE (1933) vermutet in dem Sekret erotische Duftstoffe der Kaprylgruppe, die möglicherweise zur Anlockung und geschlechtlichen Erregung eines Artgenossen dienen. PAYNE (1979) untersucht diese Theorie genauer, indem er sexuell erfahrene und unerfahrene männliche Goldhamster weiblichem und männlichem Harderdrüsenhomogenat und einem Kontrollgeruch aus homogenisierter Muskulatur gegenüberstellt. Die weibliche Harderdrüse wird von beiden Gruppen bevorzugt. Ein Unterschied zwischen Östrus und Diöstrus kann nicht festgestellt werden. Seine Vermutung, daß die Porphyrine den eigentlichen Duftstoff darstellen, kann er in einem Versuch mit isolierten Porphyrinen nicht bestätigen. Er kann jedoch beobachten, daß die unerfahrenen Männchen sich länger bei der weiblichen Harderdrüse aufhalten als die erfahrenen, was er auf ihre größere Neugier zurückführt. PAYNE führt auch das oft beobachtete irrtümliche Bespringen des Kopfes weiblicher Tiere durch unerfahrene Männchen auf die olfaktorische Einladung der Glandula harderiana zurück. In einer früheren Arbeit (PAYNE et al. 1977) kann schon nachgewiesen

werden, daß das Besprühen der Nase von Hamstermännchen mit weiblichem Harderdrüsensekret das Aggressionsverhalten anderer Männchen dämpft.

Die offensichtlich unterschiedliche Zusammensetzung des Sekretes der Harderschen Drüse männlicher und weiblicher Hamster könnte in dem von BUCANA und NADAKAVUKAREN (1972) licht- und elektronenmikroskopisch dargestellten Sexualdimorphismus (unterschiedliche Zellorganellen und Sekretvakuolen) ihr morphologisches Äquivalent haben. PAYNE (1979) findet es durchaus sinnvoll, daß die baubewohnenden Nager nicht, wie andere Tiere, nur am Hinterteil ihre spezifischen Duftorgane haben, sondern daß sie an beiden Enden mit Duftdrüsen bestückt sind, da sich im engen Bau nicht immer die Möglichkeit ergibt, sich gegenseitig das Hinterteil zu beschnupern. Beim Gerbil beobachtet man nach dem Putzen ein intensives gegenseitiges Beschnupern vor allem der Nasengegend, aber auch anderer Körperteile, auf die das Hardersekret aufgebracht wurde (Nachweis mittels Rotfluoreszenz) (THIESEN et al. 1976).

Bei ihren Versuchen mit dem Gerbil (*Meriones unguiculatus*) können THIESEN und KITRELL (1980) eine weitere Aufgabe der Harderschen Drüse finden. Sie setzen Tiere, denen die Drüse entfernt wurde, kurzfristig einer Temperatur von 3°C aus und stellen fest, daß die Körperinnentemperatur dieser Tiere schneller abfällt und langsamer wieder ansteigt als bei Kontrolltieren. Das gleiche Resultat wird bei Tieren erzielt, denen zwar die Hardersche Drüse belassen, denen aber mit Shampoo das Fell gewaschen wurde. Sie weisen weiterhin durch Extraktion nach, daß die Tiere, denen die Hardersche Drüse herausoperiert wurde, deutlich weniger Fette im Fell haben als intakte Tiere. Bei Hamstern, Mäusen und Ratten können sie letzteres jedoch nicht nachweisen.

THIESEN und KITRELL (1980) sehen folglich neben der Pheromonausschüttung in der Thermoregulation eine weitere Aufgabe der Harderschen Drüse. Dazu wird das via Ductus nasolacimalis zu den Nasenlöchern gelangende lipidhaltige

Sekret mit Speichel vermischt und beim Putzen auf die gesamte Körperbehaarung verteilt. Hier fungiert es als isolierendes Schutzschild gegen Wasser und widrige Temperatureinflüsse.

Aufgrund der im Sekret enthaltenen Glyzerinäther und deren wachstumshemmenden Effektes auf einige Bakterienarten schreibt KÜHNEL (1971) der Harderschen Drüse einen antibiotischen Effekt und damit einen Einfluß auf die Wundheilung schnell zu schließender Korneaverletzungen zu. Beim Geflügel kommt der hier besonders gut ausgeprägten Harderschen Drüse sogar eine Rolle als immunkompetentes Organ zu. Es kommt in der Drüse mit zunehmendem Alter eine steigende Menge lymphoider Zellen vor, die vorwiegend den Plasmazellen zuzuordnen sind. Diese enthalten als Ausdruck eines immunologischen Geschehens verhältnismäßig häufig Russellkörperchen (WIGHT et al. 1971). Daß das Immungeschehen in der Harderschen Drüse primär lokalen Charakters ist, zeigt sich im hohen Anteil IgA, wie er ja auch bei anderen sekretorischen Drüsen beobachtet wird. Die wenigen vorhandenen T-Zellen werden als Helferzellen angesehen. Die Hardersche Drüse reagiert aber nicht nur auf lokale Vorgänge, sondern ist offenbar auch in das systemische Immungeschehen eingebunden, was sich in einem Anstieg der Antikörperproduktion nach intravenöser Antigeninjektion zeigt (ALBINI et al. 1974). BURNS (1979) beobachtet nach sowohl topischer als auch systemischer Gabe von bovinem Serum-Albumin eine Reaktion der Plasmazellen der Harderschen Drüse, während die der Tränendrüse reaktionslos bleiben. Wird die Hardersche Drüse entfernt, reagieren die Plasmazellen der Tränendrüse und scheinen jetzt die normalerweise der Gld. Harderiana zukommende Aufgabe zu übernehmen.

2.6. Entwicklung

Die Entwicklung der Harderschen Drüse beginnt gleichzeitig mit der der Tränendrüse, gleich nach Bildung der Augenlider

und vor erfolgtem Schluß derselben. Sie erfolgt in gleicher Weise wie die der zusammengesetzten azinösen Drüsen aus einer einfachen zapfenförmigen Anlage. Die verzweigten, noch soliden, aus Zellen zusammengesetzten Drüsenäste erhalten durch schleimige Metamorphose der zentralen Zellschichten ein Lumen. Währenddessen schreitet in der Peripherie das Wachstum und die Bildung neuer Drüsenknospen fort. Nach Entstehung des Lumens sind die Drüsenkanäle noch von einer zweischichtigen Epithellage ausgekleidet, die erst zu einem späteren Zeitpunkt einschichtig wird. Das Protoplasma der Zellen ist stark körnig, enthält jedoch noch keine Fett-Tropfen (KAMOCKI 1882). Am ersten bis zweiten Lebenstag lassen sich bereits Gänge und Endknospen unterscheiden. Die Zellen der Endknospen werden höher und der große runde Kern wird zur Zellbasis hin verschoben. Am vierten Tag post partum läßt sich bereits eine lockere Läppchengliederung erkennen und das Drüsenbäumchen weist mehrere Abschnitte auf:

1. Hauptausführungsgang: zwei- bis dreireihiges Epithel,
2. interlobuläre Gänge: zweireihiges Epithel,
3. intralobuläre Gänge: ein- bis zweireihiges oder einschichtiges kubisches bis zylindrisches Epithel,
4. verästelte tubulöse Endstücke.

Ab dem sechsten Lebenstag lassen sich helle und dunkle Zellen unterscheiden, und der Fettnachweis fällt in einzelnen Fällen positiv aus.

Am Ende der zweiten Lebenswoche treten in den inter- und intralobulären Gängen vakuolisierte Endstückzellen auf und das Epithel wird auch hier einschichtig. Nach dem 14. Lebenstag, also zusammen mit dem Öffnen der Augen, nehmen die Drüsenzellen deutlich an Größe zu, und die Kern-Plasma-Relation verschiebt sich zugunsten des Zytoplasmas. Jetzt gleicht das Drüsenbild schon deutlich dem erwachsener Tiere.

Bereits bei acht Tage alten Ratten lassen einzelne Drüsenläppchen im ultravioletten Licht eine rötliche Eigenfluoreszenz erkennen, einen Tag später treten dann in den Ganglichtungen feine gelblichbraune Pigmentgranula auf. Diese

werden in den folgenden Tagen immer zahlreicher und können sich zu größeren Körnern und Schollen zusammenballen. Zwischen dem 16. und 28. Lebenstag finden sich auffallend viele Pigmentschollen, deren Dichte später wieder abnimmt. Ein Geschlechtsdimorphismus kann nicht nachgewiesen werden (MÜLLER 1969).

Bei Versuchen mit Ratten im Alter von vier bis 26 Tagen können WETTERBERG et al. (1970a) die Porphyrinsekretion durch Thyroxingabe um ungefähr drei Tage vorziehen, durch Applikation von Cortisolacetat um den gleichen Zeitraum hinauszögern. Sie bringen aufgrund ihrer Untersuchungen die Sekretion nicht in unmittelbaren Zusammenhang mit dem Öffnen der Augenlider, sondern mit dem Auftreten kortikaler Antworten auf visuelle Reize, also mit der Reifung des Sehapparates.

2.7. Endokrine Einflüsse

Beim Hamster wurde schon weiter oben ein Sexualdimorphismus der Harderschen Drüse beschrieben (HOFFMANN 1971). Beim Männchen wird von zwei Zelltypen und einem deutlich geringeren Porphyringehalt berichtet. Das Auftreten der zweiten Zellart scheint unter Androgeneinfluß zu stehen, da sie nach Kastration verschwindet. Durch gleichzeitige Testosteronapplikation kann dieses Verschwinden der Typ-II-Zellen aufgehalten werden. Beim weiblichen Tier treten diese Zellen erst nach Androgenverabreichung auf. Testosteron hat weiter den Effekt, daß die Porphyrinsekretion beim Männchen nicht ansteigt bzw. beim Weibchen absinkt (PAYNE et al. 1977).

CLABOUGH und NORVELL (1973) sehen dagegen nicht in dem durch die Kastration fehlenden Testosteron, sondern in dem dadurch vermehrten (feed-back) Gonadotropin die Ursache für die Feminisierung der Drüse. Sie kommen zu dieser Vermutung, da das Auftreten der Porphyrine und das Verschwinden der für die männlichen Hamster typischen Typ-II-Zellen durch gleichzeitige Hypophysektomie verhindert wird.

Bei der Maus, bei der sich die Geschlechter nicht hinsichtlich der auftretenden Zellen, sondern lediglich hinsichtlich ihrer Porphyrinsekretion unterscheiden, steigt nach Kastration der Männchen der Porphyringehalt ebenfalls auf das Niveau des Weibchens an. Dieser Anstieg läßt sich wie beim Hamster durch Androgenverabreichung unterdrücken (SHIRAMA et al. 1981a). Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen Harderscher Drüsen männlicher kastrierter Ratten finden BROWNSCHIEDLE und NIEWENHUIS (1978) als einzigen Unterschied einen leichten Rückgang des glatten endoplasmatischen Retikulums in den B-Zellen.

Auch beim weiblichen Hamster steht die Porphyrinsekretion unter dem Einfluß der Sexualhormone. Dies kommt darin zum Ausdruck, daß die in der Drüse eingelagerte Porphyrinmenge am Tag des Östrus am größten ist, am Tag danach auf ein Minimum absinkt und in der darauffolgenden Zeit bis zum nächsten Östrus wieder langsam ansteigt. Noch höher als am Tag des Östrus ist der Porphyringehalt während der Trächtigkeit und der Säugeperiode (PAYNE et al. 1979). Das gleiche Phänomen wird von SHIRAMA et al. (1981a) auch bei der weiblichen Maus beschrieben. Nach Ovariectomie steigt die Porphyrinkonzentration, nach Östron- und Progesteronapplikation an die kastrierten Tiere steigt der Porphyringehalt. Gibt man diesen Tieren Testosteron oder Testosteron und Progesteron, fällt der Porphyringehalt rapide ab. Dagegen kann HOFFMANN (1971) nach Kastration mit und ohne anschließende Östradiolgabe keine signifikanten Unterschiede zu Kontrolltieren feststellen.

Ein Einfluß hypophysärer Hormone wird von FIGGE und DAVIDHEISER (1960) bestritten, da sie keinen Unterschied zwischen hypophysektomierten und intakten Ratten feststellen können. Andere Autoren dagegen beschreiben ein signifikant reduziertes Drüsengewicht und auch eine deutlich herabgesetzte Porphyrinsekretion (HOFFMANN 1971, BOAS und BATES 1954, EBLING et al. 1975, JOHNSON et al. 1979). Nach der Hypophysektomie wird die Drüse atrophisch. Diese Atrophie

kann durch Hypophysenextrakt, der STH und TSH enthält und durch sehr hohe Dosen Thyroxin aufgehalten werden (BOAS und BATES 1954). Die Applikation von HVL-Extrakten an unbehandelte Tiere hat zwar keine erhöhte DNA-Syntheseaktivität, aber bei bestrahlten Tieren eine verkürzte Latenzzeit bis zum Auftreten von Tumoren der Harderschen Drüse, einen erheblichen Anstieg der Tumorzinzidenz und eine höhere Malignität, die in einer Erhöhung der Metastasierungsrate zum Ausdruck kommt, zur Folge (FRY et al. 1976a,b).

2.8. Pathologie

Erkrankungen der Harderschen Drüse fallen klinisch meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf. Durch die relative Größe der Drüse und die knöchern konturierte räumliche orbitale Enge bedingt, stellt eine Vergrößerung der Drüse zwangsläufig einen raumfordernden Prozeß dar und führt recht früh zu einem Exophthalmus (HOLLAND und FRY 1982, MURPHY 1966, TUCKER 1979, TUCKER und BAKER 1967, SHELDON et al. 1983, UPTON et al. 1960). Die Folge hiervon ist der unter dem Begriff "gereiztes Auge" zusammengefaßte Komplex der exophthalmusbedingten Xerophthalmie, Keratokonjunktivitis und in späteren Stadien des Übergriffes der Entzündung auf das vordere Augensegment (UPTON et al. 1960, SHELDON et al. 1983, SCHÄFFER 1988). RAUSCH und LINDSAY (1974) beschreiben bei der Wühlmaus (*Clethrionomys rutilus*) eine durch weißes, visköses Sekret verursachte Sekreispur, eine leichte Verbreiterung des Kopfes bei beidseitiger bzw. eine Asymmetrie bei einseitiger Affektion der Drüse und in fortgeschrittenen Stadien ein durch den intraorbitalen Druck ausgelöste Lateralverlagerung des Os zygomaticum, jedoch keinen Exophthalmus.

2.8.1. Pathologische Anatomie der Tumoren

Neubildungen der Harderschen Drüse sind oft sehr klein und makroskopisch nicht erkennbar. Bei der Sektion finden SHELDON et al. (1983) 29 %, FRITH et al. (1979) 31 % der später bei histologischen Reihenuntersuchungen zutage tretenden Veränderungen, während TUCKER (1979b) 93 % klinisch diagnostizierte. Haben die Tumoren eine gewisse Größe erreicht, kann man sie als erhabene, runde Gebilde auf der Drüsenoberfläche bzw. als Zysten oder Knoten auf der Schnittfläche erkennen (SHELDON et al. 1983). Größere Tumoren heben sich auch durch ihre meist etwas hellere Farbe von ihrer Umgebung ab (HOLLAND und FRY 1982). Rechte und linke Drüsenhälfte sind gleich oft betroffen, auch eine bilaterale Erkrankung (beider Drüsen) ist möglich, wobei gut- und bösartige Blastome nebeneinander vorkommen können.

Die Tumoren der Harderschen Drüse treten in allen Altersklassen auf, wobei aber die Häufigkeit mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt, so daß etwa 60 % der Tumoren bei über zwei Jahre alten Mäusen auftreten (TUCKER und BAKER 1967).

2.8.2. Histopathologie

Gemäß der Systematik der WHO (KIRCHER et al. 1974), modifiziert von SCHÄFFER (1988), gehören die Tumoren der Harderschen Drüse zu den epithelialen Tumoren des Auges und seiner Adnexe. Bei der Balb/c-Maus stellen sie den größten Anteil der Tumoren epithelialen Ursprungs dar (SHELDON and GREENMAN 1979). In der Literatur findet sich folgende Einteilung der epithelialen Tumoren der Harderschen Drüse (SHELDON et al. 1983, TUCKER 1979b):

1. zystische Adenome
2. zystisch-papilläre Adenome
3. papilläre Adenome
4. azinäre Adenome
5. gut differenzierte Adenokarzinome
6. weniger gut differenzierte Adenokarzinome
7. undifferenzierte Karzinome

2.8.2.1. Benigne Tumoren

Die Mehrzahl der Tumoren der Harderschen Drüse sind papilläre Zystadenome (TUCKER und BAKER 1967, TUCKER 1979b) oder papilläre Adenome (SHELDON et al. 1983).

Typischerweise sind die papillären Adenome rund bis oval mit einigen Herden gut entwickelter Papillen. Der vorherrschende Zelltyp gleicht den normalen Drüsenzellen bis auf einige Unterschiede: Die Zellen sind größer, der Zellkern rückt mehr zur Zellmitte und stellenweise bilden sich Zelltrauben mit einer Tendenz zur Mehrreihigkeit.

Papilläre Zystadenome werden von TUCKER (1979b) als von Papillen ausgefüllte Zysten beschrieben, während SHELDON et al. (1983) mit diesem Terminus solche Tumoren bezeichnet, die sowohl zystische als auch papilläre Anteile gleichzeitig aufweisen. Der zystische Anteil ist von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen und von einem einschichtigen Epithel hochprismatischer bis kubischer oder sogar flacher Zellen ausgekleidet. Stellenweise enthalten die Zysten Reste neoplastischer Papillen, die zum Teil Regressionen aufweisen. Der papilläre Teil unterscheidet sich nicht von dem oben beschriebenen.

Die Zystadenome werden von TUCKER (1979b) als einfachste Form des Tumors der Harderschen Drüse bezeichnet. Sie treten innerhalb der Drüse herdförmig disseminiert auf und sind in seltenen Fällen eingekapselt. Die Herde sind leidlich groß und zeigen eine Reihe von Epithelproliferationen.

In der einfachsten Form sind sie von einem Epithel der typischen hochprismatischen Zellen mit schaumigem Zytoplasma ausgekleidet. Die Zellkerne sind auch hier oft zur Zellmitte hin verschoben. Selten sind die Zysten von einer einschichtigen Lage abgeflachter Zellen ausgekleidet, meist aber ist das Epithel mehrschichtig und stellenweise in Pseudodrüsen mit einer basalen Lage normaler Zellen und einer darüberliegenden Schicht sehr kleiner Zellen angeordnet (TUCKER 1979b). SHELDON et al. (1983) beschreiben die Zystadenome als multiple, benachbarte, aufgeblähte zystische Räume innerhalb des Drüsenkörpers, die von Säulenepithel ausgekleidet sind und selten Nekrosen, Fibrosierung oder Einkapselung zeigen. Sie unterscheiden sie von den papillären und papillär-zystischen Adenomen durch das Fehlen von Papillen, wenn sie auch hin und wieder einige beobachten können.

Die Charakteristika der azinären Adenome der Harderschen Drüse sind Gruppen von Drüsenazini, die meist sekretorisch nicht aktiv sind und von mehreren unregelmäßigen Schichten amphophiler und pleomorpher Epithelzellen ausgekleidet sind, von denen einige auffallend große Zytoplasmavakuolen beinhalten. Diese unregelmäßigen Schichten vakuolierter Zellen resultieren aus einem Nebeneinander von irregulärer epithelialer Auskleidung und rudimentären Papillen. Stellenweise enthalten die azinären Adenome umschriebene Zellproliferationen, die ihnen ein cribriformes Aussehen verleihen. Meistens, auch bei Drüsen mit großen Neubildungen dieser Art, ist die äußere Form und die Größe der Drüse nicht verändert (SHELDON et al. 1983).

RAUSCH und LINDSAY (1974) gehen bei ihren Untersuchungen virusinduzierter Tumoren der Harderschen Drüse bei der Wühlmaus näher auf die Zytologie ein. Sie beschreiben die ersten sichtbaren Veränderungen als eine fokale Hyalinisierung des Drüsenepithels, die bei den eosinophilen Zellen deutlicher hervortritt als bei den basophilen und durch eine fortschreitende Verminderung der Vakuolenzahl und eine Irregularität ihrer Größe gekennzeichnet ist. Die Drüsenzellen

werden immer flacher, die Zellkerne immer größer und das Chromatin sammelt sich an der Kernwand. Elektronenoptisch stellen sie abgeschilferte, aber relativ intakte Zellen im Tubuluslumen dar. Durch diesen Zelldetritus sollen dann die Ausführungsgänge verstopft werden und durch den dadurch entstehenden Sekretstau das zystische Erscheinungsbild auftreten. Die hierdurch entstehende Druckatrophie bedingt die Abflachung des Drüsenepithels und die Erweiterung des Tubuluslumens. Sie beobachteten häufig in das Lumen der zystischen Höhlen vorspringende "Epithelwedel", woraus sie schließen, daß die sich hieraus entwickelnden papillären Zystadenome die letzte Stufe der gutartigen bzw. die erste Stufe der bösartigen Tumoren sind und bezeichnet sie als prämaligne.

2.8.2.2. Maligne Tumoren

TRAUTWEIN (1982) gibt als histologische bzw. zytologische Kriterien der Malignität eines Tumors eine fehlende Kapsel, ein heterologes Gewebe, heterotypische Zellen, eine erhöhte Zelldichte, Polymorphie, eine zugunsten des Kerns verschobene Kern-Plasma-Relation, eine Kernatypie (Hyperchromasie, vergrößerte und zahlreichere Nukleolen), eine durch den erhöhten RNS-Gehalt bedingte Basophilie des Zytoplasmas und eine erhöhte Mitoserate an. Als eindeutige Merkmale eines bösartigen Tumors können natürlich lokale Invasion und Metastasierung angesehen werden.

Bei Adenomen sehen SMITH et al. (1974) jede Tendenz der Epithelzellen zur Schichtung in mehr als eine Lage oder das unterliegende Stroma zu infiltrieren als eindeutigen Hinweis auf die Malignität an. Sobald eventuell vorhandene Papillen Anstalten zur Aufzweigung oder Teilung machen, kann von Bösartigkeit des Tumors ausgegangen werden.

Bei der Harderschen Drüse nehmen alle Karzinome ihren Ursprung in Adenomen, meist ist der Typ des Adenoms auch noch zu identifizieren (TUCKER 1979b, SHELDON et al. 1983).

Die gut differenzierten Adenokarzinome bestehen weitgehend aus regulärem Drüsengewebe, das sich jedoch durch ein atypisches, aus kubischen Zellen mit dichtem Zytoplasma und einzelnen großen Fettvakuolen bestehendes Epithel von dem normaler Drüsen unterscheidet.

Weniger gut differenzierte Adenokarzinome der Harderschen Drüse zeigen nicht mehr die normale Drüsenstruktur. Hier ist das Gewebe von Platten undifferenzierter, pleomorpher Zellen durchsetzt. ROTHWELL und EVERITT (1986) beschreiben die Epithelzellen als gut abgegrenzt mit eosinophilem und stark vakuolisiertem Zytoplasma, einem runden oder ovalen, exzentrischen Kern mit hervortretenden Nukleolen und gelegentlichen Mitosen.

Undifferenzierte, solide Karzinome der Harderschen Drüse sind hochgradig pleomorph. Es kommen bizarre Riesenzellen vor, von denen einige mehrkernig sind, andere sehr große hyperchromatische Kerne besitzen (TUCKER 1979b).

In einem Fall berichten ROTHWELL und EVERITT (1986) von einem schlecht differenzierten Sarkom, das von der Harderschen Drüse auszugehen scheint und diese weitgehend zerstört. Dieser Tumor besteht aus schlecht abgegrenzten, relativ pleomorphen, immer spindelförmigen Zellen, von denen ein Teil schwach anfärbbares Zytoplasma besitzt. Mitosen sind in mäßiger Zahl vorhanden.

Häufig infiltrieren die malignen Tumoren der Harderschen Drüse das periorbitale Gewebe oder die knöcherne Orbita selbst und metastasieren in regionale, tributpflichtige Lymphknoten und in die Lungen (UPTON et al. 1960, TUCKER 1979b). SHELDON et al. (1983) finden keine Lungenmetastasen bei Tumoren der Harderschen Drüse, wenn der Primärtumor nicht vorher das umgebende Gewebe oder das eigene Stroma infiltriert hat.

Die Histomorphologie der Lungenmetastasen gleicht weitgehend dem Bild der Primärtumoren (SHELDON et al. 1983). Auch hier kann wieder zwischen gut und weniger gut differenzierten Adenokarzinomen und undifferenzierten Karzinomen un-

terschieden werden. Die Metastasen der gut differenzierten Tumoren der Harderschen Drüse zeigen zwar die Tendenz zu Organisation und Bildung von Tubuli, es kann jedoch keine sekretorische Aktivität anhand intrazytoplasmatischer Fettvakuolen nachgewiesen werden (RAUSCH und LINDSAY 1974). Der Weg der Metastasierung wird von keinem Autor anhand von Abbildungen belegt, lediglich UPTON et al. (1960) und TUCKER (1979b) sprechen, wie schon erwähnt, von einer Metastasierung in regionale Lymphknoten und Lungen, geben aber auch nur die Abbildung einer Lungenmetastase wieder.

2.8.2.3. Mischtumoren

Dieser Tumortyp kann von TUCKER (1979b) durch Polyoma-Virus-Infektion induziert werden, soll aber nicht spontan auftreten. Es handelt sich um pleomorphe Tumoren mit einer großen strukturellen Variationsbreite, die sowohl epitheliale als auch mesenchymale Komponenten enthalten. Kleine drüsige, von kubischem oder hochprismatischem Epithel ausgekleidete Strukturen sind von ovalen bis fusiformen Mesenchymzellen umgeben, die in einzelnen Fällen ein vakuolisiertes Zytoplasma enthalten. Stellenweise dominiert bei den Mischtumoren der epitheliale, stellenweise der mesenchymale Anteil. Mitosen kommen vergleichsweise häufig vor, eine Metastasierung kann jedoch in keinem Fall nachgewiesen werden.

2.8.2.4. Spontaninzidenz

Die Tumoren der Harderschen Drüse werden meist erst durch ihre klinisch auffälligen Folgen, also Exophthalmus, Sekretspur, Keratokonjunktivitis, Xerosis corneae u. a. bemerkt. Dabei wird ein großer Teil der Tumoren, vor allem die frühen Stadien mit ihrer noch geringen Größenzunahme, übersehen. FRITH et al. (1979) stellen fest, daß 69 % der von ihnen

histologisch gefundenen Tumoren der Harderschen Drüse klinisch nicht aufgefallen waren. SHELDON et al. (1983) können sogar nur 29 % der Tumoren makroskopisch feststellen, von denen 51 % dem von ihnen als zystisch-papillär bezeichneten Typ angehören.

Ein weiteres Problem der Feststellung der Tumorzinzidenz ist das späte Auftreten der Tumoren der Harderschen Drüse. Bei unter sechs Monate alten Mäusen können SHELDON et al. (1983) keinen Tumor feststellen, die Inzidenz steigt dann langsam an, um ihren Höhepunkt im Alter zwischen zwei und drei Jahren, dem natürlichen Lebensendpunkt der Maus, zu erreichen. In Tabelle 1 ist die Spontaninzidenz der Tumoren der Harderschen Drüse einiger Mäuseinzuchtstämme gegenübergestellt. Es handelt sich zum Teil um spezielle Untersuchungen der Spontaninzidenz, zum Teil um Kontrollgruppen aus pharmakologischen und radiologischen Versuchen. Um die unterschiedlichen Zeitangaben der verschiedenen Autoren vergleichen zu können, sind die Tiere in Gruppen eingeteilt, wobei der Gruppe I die unter 18 Monate alten, der Gruppe II die 19 bis 24 Monate alten, der Gruppe III die 25 bis 30 Monate alten, der Gruppe IV die 31 bis 36 Monate alten und der Gruppe V die über 36 Monate alten Tiere zugeordnet sind. Auch hier ist ein deutlicher Anstieg der Tumorzinzidenz bei Versuchen mit älteren Tieren festzustellen.

Auch die oben schon erwähnte unterschiedliche Inzidenz bei verschiedenen Mäusestämmen tritt hier deutlich zutage, wenn man beispielsweise B6C3F1, C3AF1 und C57Bl mit einer Inzidenz von nie mehr als 10 % mit Balb/c vergleicht, wo die Inzidenz in manchen Gruppen 25 % oder bei SHELDON et al. (1983) in Gruppe V sogar 50 % erreichen kann.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Angaben über die Spontaninzidenz der Tumoren der Harderschen Drüse bei verschiedenen Mäuseinzuchtstämmen aus der Literatur

Mäuse- inzucht- stamm	Anzahl unter- suchte Tiere		Anzahl gefun- dene Tumoren		Klassifikation	Inzidenz (%)		Zugehörigkeit zu Altersgruppen %		Quelle
	m	w	m	w		m	w	m	w	
NMRI	1150	1150	1		Karzinom	1		III		Weisse et al. 1975
	1100	1100			2,2% b, 0,6% m	1,2	1,6	III	0,3 I	Stötzer, Notman 1981
	23	23	5	2					1,3 III	
	86	82	16	6	alle C.	18,6	7,3	15,2		Reichert et al. 1980
	201		12		9 pC, 1 C, 2 p+C	6,0		III/IV		Reichert et al. 1984
										Kaspereit, Deereberg 1987
OBA/Cne	60		10		3 ac, 5 C, 2 AC	16,7		II/III		DiMajo et al. 1986
Balb/c	219	235	5	8	alle Adenome	2,3	3,4			Haley et al. 1976
	84	75	4	5		4,8	6,7			DellaPorta et al. 1978
	331							III		
	1394	4824	53	392	m: 69,1% w: 56,1% p	3,8	8,1	III		Cosgrove et al. 1978
					12,7% 27,2% pC				2,0 I 4,1 I	Sheldon et al. 1983
					12,7% 9,1% ac				8,9 II 9,7 II	
					0 % 2,5% C				12,3 III 16,8 III	
					5,5% 5.1% AC				50,0 IV/V 19,8 IV/V	

Mäuse- inzucht- stamm	Anzahl unter- suchte tiere		Anzahl gefun- dene humoren		Klassifikation	Inzidenz (%)		Zugehörigkeit zu Altersgruppen %		Quelle
	m	w	m	w		m	w	m	w	
Balb/cCr		2000		3				0,15	II	Peters et al. 1972
		2088		1				0,04	I/II	Madison et al. 1968
Balb/cSt	2376		250		248 Adenome		7,6		56,5 I	Sheldon, Greenman 1979
CrlfC3H/ Nctr					2 Karzinome				16,5 II	
	19898		2400				12,06		24,0 IV	
									8,5 I	Frith et al. 1981
									16,6 II	
									22,8 IV	
C57bl X C3H Fl		284		6				2,1	II	Vesselinovitch et al. 1971a
	390	379	4	8	Cystadenome	1	2,1		V	1971b
	122	116	2	0	Cystadenome	1,6	0		V	1970
B6C3 Fl (C57bl6J X C3HFe)	397	391			pC, AdCa				5 II	1974
									4 IV	
									8 V	
	50	48	1	1	alle Adenome	2	2	2,5	III	NCI 1978
				0				0		Fry et al. 1976a,b

Mäuse- inzucht- stamm	Anzahl unter- suchte Tiere		Anzahl gefun- dene Tumoren		Klassifikation		Inzidenz (%)		Zugehörigkeit zu Altersgruppen %		Quelle
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	
RFM/Un	278						3,0		III		Cosgrove et al. 1978
RFMf/Un	4342						1,2				Ullrich et al. 1976
AP-1	600	600	12	26	2Ad, 9C, 19pC, 2AdCa 2uCa		2	4,2	II		Tucker 1979a
	50	50	9	7			18	14	V		Tucker 1979b
Syr.Ham- ster	30		5				16,7		1x28 Wo, 4x12 Mon.		Pour et al. 1974
dto-EC	160	124	4	1	alle Adenome		2,5	0,8	25 Mon		Pour et al. 1976
HC	68	110	2	0	dto		2,9	0	22+34 Mon		dto
EC	15	15	0	0			0		16 Mon		Pour et al. 1979

m - männlich w - weiblich ges - gesamt (in der Quelle keine Geschlechtsdifferenzierung vorgenommen) Ad - Adenom
p - papilläres Adenom pC - papilläres Cystadenom C - Cystadenom ac - Acinäres Adenom AdCa - Adenokarzinom
uCa - undifferenziertes Karzinom b - benigne m - maligne

2.8.2.5. Induzierte Tumoren

Tumoren der Harderschen Drüse tauchen im Rahmen von sowohl pharmakologischen als auch radiologischen Kanzerogenitätsstudien immer wieder auf. In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Angaben, was die Induzierbarkeit und die Inzidenz der Tumoren der Harderschen Drüse betrifft. So wird von verschiedenen Autoren eine deutliche Zunahme der Tumorgesamtzahl, eine Verschiebung der Tumoren zur malignen Seite hin und ein früheres Auftreten der Tumoren beschrieben (UPTON et al. 1960, VESSELINOVITCH et al. 1971a,b, 1974, 1976, REICHERT et al. 1984, FRY und AINSWORTH 1977, FRY et al. 1976a,b, CLAPP et al. 1974, ULLRICH et al. 1976). Andere Autoren bestreiten einen Effekt einer Bestrahlung oder einer Chemikalienexposition auf die Tumorgenese (REICHERT et al. 1980, FRITH et al. 1981, VESSELINOVITCH et al. 1970). Auch hier muß berücksichtigt werden, daß eine Versuchsdauer von einem oder anderthalb Jahren unter Umständen nicht für ein klinisches Sichtbarwerden der Tumoren der Harderschen Drüse ausreicht und im Ansatz vorhandene Tumoren einfach übersehen werden.

2.8.3. Differentialdiagnose

FRITH et al. (1979) finden bei ihren histologischen Untersuchungen nur in 31 % der Fälle eine Neoplasie des Drüsenepithels als Ursache einer Größenzunahme der Glandula Harderiana. In den übrigen 69 % sind die Gründe Entzündung, Zysten, Lymphome und Retikulumzellsarkome.

O'STEEN et al. (1978) können nach einer 24stündigen Haltung der Versuchstiere in fluoreszierender Beleuchtung zerstörte Tubuli, Epithelzelluntergang und intensive leukozytäre Infiltrationen beobachten, die jedoch nach drei bis vier Tagen in eine Atrophie der Drüse mit einzelnen Regenerationsversuchen übergehen. Auch JOHNSON et al. (1979) kön-

nen durch Haltung der Tiere in Dauerbeleuchtung einen Exophthalmus herbeiführen, der neben den oben genannten Veränderungen auf einem schweren Ödem der Drüse durch Zunahme der Interzellularflüssigkeit beruht.

Auch im Rahmen der Sialodacryoadenitis kommt es zu einer Entzündung der Harderschen Drüse, deren erste Symptome aus einer Sezernierung "roter Tränen" und einer Sekretspur (Chromodacryorhoe) bestehen. Das histologische Bild der entzündeten Harderschen Drüse stellt sich als eine massive Infiltration mit Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Histiozyten dar (INNES und STANTON 1961). Als Ursache wird eine Pasteurellainfektion (TARADACH und GREAVES 1984) genannt. Als Folge der Involvierung der Harderschen Drüse in den Komplex der Sialodacryoadenitis kommt es schließlich nach Atrophie der Drüse zu einer Keratitis des nasalen (medialen) Hornhautquadranten und konsekutiver bzw. reaktiver Entzündung des vorderen Augensegmentes mit Synechien, Glaukom und Cataracta complicata.

ROTHWELL und EVERITT (1986) finden bei fast jeder untersuchten, über 400 Tage alten Ratte eine chronische Entzündung der Harderschen Drüse unterschiedlichen Grades, die durch lymphozytäre, plasmazelluläre und in einigen Fällen auch neutrophile Infiltration des Bindegewebes und manchmal auch durch zystische Dilatation einiger Alveolen gekennzeichnet ist. Einige Bezirke sind fibrosiert, andere dysplastisch verändert.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methoden

Die auf spontane Inzidenz des Tumors der Harderschen Drüse untersuchten Tiere gehören den Mäuseinzuchtstämmen CBA, NMRI und Balb/c an. Die CBA-Maus wurde 1920 von Strong aus einer Kreuzung von weiblichen Bagg-Albino-Mäusen mit DBA-Männchen entwickelt. Die CBA-Maus wurde als Kontrast zu der aus gleicher Kreuzung hervorgegangenen C3H-Maus wegen ihrer geringen Inzidenz von Mammatumoren ausgewählt. Die CBA-Maus wird, abhängig von der Linie, seit 90-170 Generationen eingezüchtet, ist heute weit verbreitet und wird als Allzweckmaus verwendet. Ihre mittlere Lebenserwartung wird mit 527 Tagen für Männchen und Weibchen unter normalen Haltungsbedingungen und mit 486 Tagen für Männchen und 825 Tagen für Weibchen unter SPF-Bedingungen angegeben. Die allgemein hohe Tumorrate beträgt bei Männchen 29 %, bei Weibchen 55 %, wobei bei ersteren die Hepatome mit 23,5 %, bei letzteren die Mammatumoren mit 33 % an der Spitze liegen (FESTING 1979, STAATS 1985).

Die Balb/c-Maus wurde 1913 von H. Bagg eingeführt, dessen Name in das Kürzel einfloß. Balb/c steht für Bagg-Albino, das "c" symbolisiert das Gen für Albinismus (KLEIN 1975). Die Balb/c-Maus ist sehr weit verbreitet und gehört zu den fünf weltweit am meisten benützten Mäuseinzuchtstämmen. Sie wird in vielen Disziplinen als Allzweckmaus, auch wegen ihrer sehr guten Zuchtauglichkeit, verwendet. Ihre mittlere Lebenserwartung wird mit 509 Tagen für Männchen und 561 Tagen für Weibchen angegeben. Ihre besonderen Eigenschaften bestehen in einer Neigung zu chronischer Pneumonie und einer extremen Strahlensensibilität (STAATS 1985).

Die NMRI-Maus ist ein Abkömmling der Swiss-Albino-Maus. Sie erhielt ihren Namen vom Naval Medical Research Institute. In Europa wird sie relativ häufig zu Kreuzungszuchten herangezogen.

Die untersuchten Tiere werden in fensterlosen, klimatisierten (Temperatur $22 \pm 2^\circ\text{C}$, relative Luftfeuchtigkeit $50 \pm 5\%$) und künstlich beleuchteten (je zwölf Stunden Hell- und Dunkelphase) Räumen, zu fünft in Plexiglaskäfigen gehalten und mit industriellem Tierfutter (Altromin 1324) und Leitungswasser ad libitum gefüttert.

Die in der vorliegenden Arbeit auf die spontane Inzidenz der Tumoren der Harderschen Drüse untersuchten Mäuse entstammen Gruppen zu je 50 Tieren, die in verschiedenen in der Zeit von 1976 bis März 1988 durchgeführten Versuchen zur strahleninduzierten Karzinogenese als Kontrolltiere gedient haben. Im Rahmen solcher am Institut für Pathologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung durchgeführter Untersuchungen zur Pathogenese somatischer Strahlenspät-schäden nach Inkorporation kurzlebiger Radionuklide werden die Tiere täglich, auch am Wochenende, aus dem Käfig genommen, untersucht und bei Vorliegen klinischer Krankheitserscheinungen durch Kohlendioxid getötet und seziiert. Veränderte Organe werden entnommen und nach Fixierung in Formalinlösung (1:9) oder Schafferscher Lösung der histologischen Untersuchung zugeführt. Die Gewebeeinbettung erfolgt entweder in Paraffin oder in Methylmethacrylat nach BURKHARDT (1970). Die von den Paraffinblöcken gewonnenen 5 bis 8 μm dünnen Schnitte werden mit Hämatoxylin-Eosin (ROMEIS 1968, § 703) und nach Giemsa (ROMEIS 1968, §§ 1396ff), die von den Methylmethacrylatblöcken gewonnenen, ca 3 μm dünnen Schnitte nach LADEWIG (1938) und nach Giemsa (modifiziert von LENNERT, 1961), gefärbt.

Die gefundenen Tumorträger entstammten den Kontrollgruppen der in der Zeit von 1976 bis März 1988 durchgeführten Versuche. Insgesamt wurden 2553 seziierte Kontrolltiere, von denen 1282 NMRI-, 821 CBA- und 500 Balb/c-Mäuse waren, in die Untersuchung einbezogen. Durch Auswertung der bereits vorliegenden Sektionsprotokolle wurden alle nach den klinischen Symptomen Exophthalmus, Xerosis corneae, Keratokonjunktivitis, Sekretspur für das Bestehen eines Tumors der

Harderschen Drüse in Frage kommenden Fälle herausgezogen und die histologischen Kopf-, Augen- oder Tumorpräparate nachmikroskopiert. Darüberhinaus wurden auch alle erst durch die Sektion aufgedeckten Tumoren der Harderschen Drüse und solche Tumoren, die erst beim Schneiden der Schädel wegen röntgenologisch auffälliger Knochentumoren oder Zahndysplasien aufgefallen waren, in die Untersuchung miteinbezogen.

Die so einer sich speziell auf das Vorliegen von Tumoren der Harderschen Drüse konzentrierten Nachuntersuchung unterzogenen Tiere wurden innerhalb ihres Stammes in fünf Altersgruppen eingeteilt. Der Gruppe I wurden alle Tiere, die bei Tötung oder Exitus jünger als 18 Monate waren, zugeordnet. Zu Gruppe II gehörten alle Tiere zwischen einem Alter von 19 und 24 Monaten. Zu Gruppe III wurden alle Tiere zwischen 25 und 30 Monaten, zu Gruppe IV alle Tiere zwischen 31 und 36 Monaten und zu Gruppe V alle Tiere mit einem Lebensalter von über 36 Monaten gerechnet.

Die bei der Sektion i. d. R. mit dem Auge zusammen entnommene Hardersche Drüse wurde nach makroskopischer Beurteilung (Größe in den Achsen der größten Ausdehnung, Farbe, Oberfläche) histologisch bei 25 bis 600-facher Vergrößerung untersucht und in acht später zu besprechende Klassen eingeteilt. Für den jeweiligen Tumortyp repräsentative Präparate wurden mit einer WILD MPS 51-Kamera auf einem LEITZ Dialux-Mikroskop unter Verwendung eines 18-DIN-Schwarzweißfilmes fotografiert. Die makroskopischen Aufnahmen wurden mit dem Wild-(Heerbrugg)-Photomakroskop M-400 kombiniert mit dem Wild-Photoautomat MPS 55 aufgenommen.

3.2. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 102 Hardersche Drüsen histologisch nachuntersucht. Darunter waren 91 Tumoren und 11 Entzündungen (Abszesse) der Harderschen Drüse. 69 der beschriebenen Fälle mit Tumoren der Harderschen Drüse waren klinisch apparent,

33 wurden erst durch die pathologisch-anatomische Untersuchung oder im Verlauf einer aus einem anderen Grund im Kopfbereich durchgeführten histologischen Untersuchung entdeckt. Von Tumoren der Harderschen Drüse hervorgerufene Lungenmetastasen wurden in nur zwei Fällen festgestellt.

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Tumorfälle auf die drei untersuchten Mäuseinzuchtstämme:

Tabelle 2: Zusammensetzung des Untersuchungsgutes unter Berücksichtigung der klinischen Manifestation

	CBA	NMRI	Balb/c	Summe
<u>untersuchte Tiere</u>	821	1282	500	2603
<u>gefundene Tumoren</u>	49	28	14	91
<u>gefundene Entzündungen</u>	10	0	1	11
<u>klinisch apparent</u>	36	20	13	69
<u>klinisch inapparent</u>	23	8	2	33
<u>Lungenmetastasen</u>	1	1		2

Die wesentliche klinische Symptomatik der Tumoren und Entzündungen (Abszesse) der Harderschen Drüse ist durch die schon erwähnte Trias Exophthalmus, "trockenes Auge" und Sekretspur charakterisiert, einer unmittelbaren Folge dieser retrobulbären raumfordernden Prozesse. Hinter dem klinischen Symptom "trockenes Auge" verbergen sich morphologisch unterschiedliche chronische und tiefe stromale Keratitiden, zum Teil mit ulzerierender Komponente und konsekutiver Entzündung des vorderen Augensegmentes (reaktive Uveitis anterior mit Synechierung) (Abb. 3).

Die - wie schon berichtet - im Zusammenhang mit dem zugehörigen Auge entnommenen Tumoren der Harderschen Drüse fielen makroskopisch durch ihre grau-weiße Färbung, ihre feinhöckrige Oberfläche und ihre derbe Konsistenz auf (Abb. 4). Im Vergleich zur normalerweise durch eine miliare bräunliche Sprenkelung (Porphyrin) rosa-grau gefärbten Harderschen Drüse fallen die tumorös entarteten Drüsen oder Drüsenareale bei schwächerer oder gänzlich fehlender Sprenkelung durch eine hellere Färbung auf. Dies konnte histologisch durch das vollständige Fehlen von Porphyrin in den tumorös veränderten Drüsenarealen erklärt werden.

3.2.1. Klassifikation

Die untersuchten Tumoren wurden in acht Klassen eingeteilt. Die Zuordnung zu den Klassen erfolgte nach der eindeutig Überwiegenden Erscheinungsform innerhalb des jeweiligen Tumors. Die in der Literatur übliche Differenzierung in Adenome und Karzinome wurde als unzureichend empfunden. Auch die in verschiedenen Untersuchungen wiedergegebene genauere Einteilung erschien nicht ausreichend oder zum Teil widersprüchlich oder mißverständlich. Die Verteilung der bei den drei untersuchten Mäuseinzuchtstämmen gefundenen Tumoren auf die acht Klassen ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Verteilung der bei den drei untersuchten Mäuseinzuchtstämmen diagnostizierten epithelialen Tumoren der Harderschen Drüse auf die Tumorklassen

	NMRI (%)	CBA (%)	Balb/c (%)
<u>Zystadenome</u>	<u>2 (7,1)</u>	<u>1 (2,0)</u>	<u>0 (0)</u>
<u>Gemischt papillär-zystische Adenome</u>	<u>2 (7,1)</u>	<u>4 (8,2)</u>	<u>2 (14,3)</u>
<u>Papilläre Zystadenome</u>	<u>11 (39,3)</u>	<u>4 (28,6)</u>	<u>9 (64,3)</u>
<u>Papilläre Adenome</u>	<u>0 (0)</u>	<u>9 (18,4)</u>	<u>1 (7,1)</u>
<u>Prämaligne Adenome</u>	<u>4 (14,3)</u>	<u>9 (18,4)</u>	<u>0 (0)</u>
<u>Adenokarzinome</u>	<u>3 (10,7)</u>	<u>5 (10,2)</u>	<u>0 (0)</u>
<u>Wenig differenzierte Karzinome</u>	<u>5 (17,9)</u>	<u>3 (6,1)</u>	<u>1 (7,1)</u>
<u>Undifferenzierte Karzinome</u>	<u>1 (3,6)</u>	<u>4 (8,2)</u>	<u>1 (7,1)</u>

3.2.1.1. Zystadenome der Harderschen Drüse (Abb. 5 und 6)

Der Klasse der Zystadenome werden die Neubildungen der Harderschen Drüse zugeordnet, bei denen die Drüse oder einzelne Drüsenbezirke zystisch erweitert sind. Das Drüsenepithel gleicht beim Zystadenom weitgehend dem der gesunden, unveränderten Drüse. In großen Zysten werden die Drüsenzellen zunehmend flacher, bis das Epithel im Extremfall einem einschichtigen flachen (backsteinförmigen) Epithel gleicht.

Die Zellkerne liegen anfangs noch basal, rücken aber mit zunehmender Zystengröße immer mehr in die Zellmitte. Durch die abnehmende Zellhöhe und die dadurch bedingte Volumenreduzierung des Zytoplasmaraumes verschiebt sich die Kern-Plasma-Relation zugunsten des Zellkerns. Die Wabenstruktur des Zytoplasmas tritt ebenfalls mit abnehmender Zellhöhe immer mehr in den Hintergrund. Mitosen sind in dieser Tumorklasse nur ganz vereinzelt anzutreffen. Entscheidend für die Zuordnung der betreffenden Tumoren zur Klasse der Zystadenome ist, daß das Epithel nicht oder nur ganz vereinzelt die Ebene der Alveolenwand verläßt und keine Anzeichen für eine Vermehrung der Zellschichten vorliegen.

Es wurden insgesamt drei reine Zystadenome festgestellt, zwei bei den NMRI- und eines bei den CBA-Mäusen. In der NMRI-Gruppe trat eines der Zystadenome zwischen dem 18. und dem 24. Lebensmonat und eines zwischen dem 24. und dem 30. Lebensmonat auf, während das bei der CBA-Maus gefundene Zystadenom erst zwischen dem 30. und dem 36. Lebensmonat gefunden wurde (Tabelle 4.1, S.77 u. 4.2, S.78). Die beiden Zystadenome der NMRI-Mäuse wurden bei den wegen Molarendysplasie durchgeführten histologischen Untersuchungen des Gesichtsschädels zufällig entdeckt. Es handelte sich um kleine zystische Bezirke in der sonst unveränderten Drüse.

Bei dem Zystadenom der CBA-Maus hatte die Neubildung bei kugelförmiger Gestalt bereits einen Durchmesser von 5 mm und führte so zu den oben beschriebenen klinischen Folgesymptomen.

3.2.1.2. Gemischt Papillär-Zystische Adenome der Harderschen Drüse (Abb. 7)

Dieser Tumorklasse sind diejenigen Erscheinungsformen der Blastome der Harderschen Drüse zugeordnet, bei denen sowohl rein zystische Tumorbereiche als auch Bereiche mit beginnender oder deutlicher papillärer Epithelproliferation ins

Zystenlumen hinein nebeneinander vorkommen. Das morphologische Substrat der zystischen Veränderungen wurde bereits oben beschrieben, die Beschreibung des papillären bzw. papillär-zystischen Anteils erfolgt in den nächsten Kapiteln. Das Aussehen der hier eingeordneten Tumoren weist deutlich auf den Charakter dieser Klasse als Übergangsform zwischen den reinen Zystadenomen und den papillären Zystadenomen hin.

Bei den NMRI-Mäusen wurden zwei gemischt papillär-zystische Adenome diagnostiziert. Beide gehörten zur Altersgruppe II, also zu den Tieren mit einem Lebensalter von 25 bis 30 Monaten. In einem Fall hatte die tumorentartete Drüse die Größe von 7 x 5 mm, wobei der Tumor keine klinischen Symptome hervorrief, während im anderen Fall bei einer Drüsengröße von 10 x 5 mm ein deutlicher Exophthalmus vorlag.

Bei den CBA-Mäusen wurden insgesamt vier gemischt papillär-zystische Adenome gefunden, wovon zwei ebenfalls aus der Altersgruppe II und je eines aus den Altersgruppen III und IV stammten (Tabelle 4.1, S.77). Alle vier Fälle waren klinisch auffällig, ihre Größe lag zwischen 4 und 6 x 7 mm.

Bei den Balb/c-Mäusen fanden sich zwei zu dieser Tumorklasse gehörende Blastome, von denen je eines den Altersgruppen II und III entstammte (Tabelle 4.3, S.79). Beide waren bei einer Drüsengröße von 5 x 7 mm klinisch apparent.

3.2.1.3. Papilläre Zystadenome der Harderschen Drüse (Abb. 8 bis 11)

Die Vertreter dieser Klasse lassen in ihrem Erscheinungsbild ihre Entstehung aus den Zystadenomen über die gemischt papillär-zystischen Adenome erkennen. Im Anfangsstadium zeigt sich die auch schon bei den Zystadenomen ganz vereinzelt nachweisbare beginnende Epithelproliferation in Form einzelner, dann immer häufiger werdender Epithelsprossungen in das Zystenlumen hinein. Die anfänglich am treffendsten mit

"Knospen" (Abb. 10) zu beschreibenden Epithelproliferationen werden immer häufiger und länger, bis sie schließlich bis auf das immer enger werdende Lumen die ganze Zyste, deren Umrisse noch durch das umgebende, ringförmige, mit zunehmender Größe immer dünner werdende, kreisrunde Stroma deutlich zu erkennen sind, ausfüllen. Die Papillen setzen sich aus einem zentralen, aus der Alveolenwand mitgenommenen, dünnen, gefäßführenden Stromastamm und einer Rinde aus Epithelzellen zusammen. Die Epithelzellen weichen in ihrem Aussehen anfangs gar nicht oder nur geringfügig von dem normaler Drüsen ab. Das wabenartige Zytoplasma in den apikalen zwei Zelldritteln ist ebenso wie der von unvakuolisiertem, eosinophilem Zytoplasma umgebene große Zellkern mit seinen zwei bis drei Nukleoli im basalen Zelldrittel deutlich erkennbar. Je dichter die Papillen die Zyste ausfüllen, desto mehr schwindet die Zellhöhe, die Zellen werden kubisch, das Kern-Plasma-Verhältnis verschiebt sich zugunsten des Kerns. Die Mitoserate nimmt mit Dichterwerden des Tumors zu, was aber daran liegen kann, daß die im Schnitt sichtbare Gesamtzahl der Zellen im papillären Zystadenom wesentlich höher ist, als im durch große, optisch leere Räume gekennzeichneten Zystadenom. Jedenfalls scheint die Mitoserate gegenüber der gesunden Drüse, wo nur hin und wieder eine Zellteilung zu beobachten ist, erhöht zu sein.

Die papillären Zystadenome waren im eigenen Material in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur die am häufigsten anzutreffende Tumorform. Sie wurden insgesamt 34mal diagnostiziert.

Bei den NMRI-Mäusen fanden sich insgesamt elf papilläre Zystadenome, von denen drei der Altersgruppe II, sieben der Altersgruppe III, und eines der Altersgruppe IV angehörte (Tabelle 4.1, S.77). Die drei Neubildungen der Altersgruppe II wurden bei einer Drüsengröße von 4 x 5 bis 7 mm alle klinisch diagnostiziert. Bei der Altersgruppe III reichte die Drüsengröße von 3 bis 9 x 5 mm, wobei nur zwei mit einer Ausdehnung von 7 x 5 mm am lebenden Tier festgestellt

wurden. In einem Fall waren beide Harderschen Drüsen neoplastisch verändert. Der zur Altersgruppe IV gehörende Fall war bereits bei einem Drüsendurchmesser von 4 mm klinisch apparent.

In der Balb/c-Gruppe wurden neun papilläre Zystadenome gefunden, von denen fünf im Alter zwischen 18 und 24 Monaten auffielen, drei im Alter zwischen 25 und 30 Monaten und eines im Alter zwischen 31 und 36 Monaten (Tabelle 4.3, S.79). In der Altersgruppe II blieb der kleinste Tumor mit einer Drüsengröße von 3 x 4 mm klinisch unerkannt, die anderen vier wurden bei einer Drüsengröße von 4 x 4 bis 5 x 6 mm am lebenden Tier festgestellt. Bei den Fällen der Gruppen III und IV waren alle Tumoren klinisch apparent, die Größe der Harderschen Drüsen betrug 4 x 6 bis 3 x 10 mm.

3.2.1.4. Papilläre Adenome der Harderschen Drüse (Abb. 12)

Dieser Klasse der Tumoren der Harderschen Drüse sind die Blastome zugeordnet, bei denen das Drüsenepithel ohne vorher erkennbare Zystenbildung in Form von Papillen ins Alveolenlumen hinein zu proliferieren beginnt und keine Umrisse der ehemaligen Alveole oder Zyste mehr nachweisbar sind. Das histologische Bild ähnelt bis auf das eben genannte Unterscheidungsmerkmal dem des papillären Zystadenoms, stellt sich aber unruhiger und ungeordneter dar als bei diesem. Die Zelldichte ist durch das Fehlen von größeren Drüsenlumina, in die das Epithel hineinwachsen konnte, erheblich größer als bei den papillären Zystadenomen.

Papilläre Adenome wurden bei den NMRI-Mäusen keine gefunden, bei den CBA-Mäusen waren es neun und in der Balb/c-Gruppe eines.

Der Schwerpunkt lag bei den CBA-Mäusen in der Altersgruppe III mit sieben gefundenen Fällen, je einer stammte aus Gruppe II und IV (Tabelle 4.2, S.78). Sieben der erst

durch die Sektion festgestellten Fälle blieben trotz einer Ausdehnung der tumorös entarteten Drüse von 3 x 6 bis 5 x 7 mm klinisch unerkannt, die beiden klinisch festgestellten Tumoren hatten eine Größe von 5 x 6 und 4 x 7 mm.

Das bei nur einer Balb/c-Maus festgestellte papilläre Adenom stammte von einem Tier der Altersgruppe IV und war bei einer Drüsengröße von 5 x 7 mm klinisch auffällig.

3.2.1.5. Prämaligne Adenome der Harderschen Drüse (Abb. 13 bis 15)

In der Gruppe der prämaligen Adenome sind die Tumoren zusammengefaßt, die aufgrund ihres unruhigen histologischen Erscheinungsbildes, ihrer Zelldichte und ihres offensichtlichen Dranges zur Proliferation eine potentielle maligne Entartung nicht ausschließen oder aber in Zukunft erwarten lassen. Morphologisch gehören sie eigentlich zu den papillären Adenomen oder zu den papillären Zystadenomen. Sie werden jedoch in diese Tumorklasse wegen ihrer sehr hohen Zelldichte, ihrer hohen Mitoserate oder aber wegen des Abweichens des Erscheinungsbildes ihrer Zellen von dem normaler Drüsenzellen in die Klasse der prämaligen Adenome eingeordnet. An einigen Stellen des Tumors glaubt man eine angedeutete Stromainfiltration zu sehen, die aber nicht eindeutig als solche anzusprechen ist. Bei den als prämaligne klassifizierten Adenomen können jedoch keine eindeutigen Malignitätskriterien wie Solidität der proliferierenden Zellverbände, Entdifferenzierung, Kernatypie, Kapseldurchbruch, Gefäßeinbrüche, Infiltration der benachbarten orbitalen Strukturen oder gar Metastasierung nachgewiesen werden. Immerhin hat das Drüsenepithel an einigen Stellen das gewöhnliche Aussehen verloren: Die Tumorzellen liegen in mehreren Reihen oder Schichten übereinander, wobei die basalen kleiner sind und ihre Zellkerne komprimiert erscheinen. Die einzelnen Papillen sind oft gar nicht mehr voneinander zu trennen, sie er-

scheinen ineinander verschlungen, so daß ein Lumen oft nur noch als schmaler Spalt nachweisbar ist. Zumindest die dem Lumen zugewandten Tumorzellen scheinen aufgrund der bei ihnen noch deutlich wabenartigen Zytoplasmastruktur ihre Sekretionsfähigkeit zu behalten. Die Mitoserate ist deutlich erhöht, vereinzelt sind auch pathologische Zellteilungen nachweisbar. Besonders auffällig ist folgende vor allem bei CBA-Mäusen, in nicht so deutlicher Ausprägung bei Balb/c-Mäusen und kaum bei NMRI-Mäusen nachzuweisende Veränderung anfänglich nur einzelner, später der Überwiegenden Mehrheit der Drüsenepithelzellen (Abb. 15): Das Zytoplasma zeigt eine Umstrukturierung weg von dem feinmaschigen, die kleinen Lipidvakuolen repräsentierenden Aussehen hin zu einer riesigen, den ganzen Zelleib ausfüllenden, in einzelnen Fällen sogar aufblähenden Vakuole. Der Zellkern ist bei diesen Zellen meist an die Wand gedrückt und verdichtet. In vielen Fällen ist er wahrscheinlich deshalb überhaupt nicht sichtbar, weil er von der Riesenvakuole an die Rückwand der Zelle aus der Bildebene heraus gedrängt ist. Diese Form der Veränderung des Zellbildes wird zuerst in sprossenden, proliferierenden Papillen beobachtet, nimmt aber mit zunehmender Zelldichte und Vervielfachung der Zellschichten und -reihen von immer mehr Tumorzellen Besitz.

In die Klasse der prämaligen Adenome wurden vier bei NMRI-Mäusen und elf bei CBA-Mäusen gefundene Blastome eingeordnet. In der Gruppe der Balb/c-Mäuse konnte kein hierher gehörender Fall beobachtet werden.

Der eine in der Altersgruppe II der NMRI-Mäuse gefundene Fall wurde klinisch nicht bemerkt, während die drei aus der Altersgruppe III stammenden bei einer Drüsengröße von 4 bis 8 x 7 mm anhand der von ihnen produzierten Symptome bereits klinisch erkannt wurden (Tabelle 4.1, S.77).

Bei den CBA-Mäusen wurden bis auf drei alle Tumoren schon klinisch festgestellt, die Größe reichte von 3 x 7 bis 6 x 9 mm. Zwei dieser Tumoren entstammten der Altersgruppe II, sieben der Gruppe III und zwei der Gruppe IV (Tabelle 4.2, S.78).

3.2.1.6. Adenokarzinome der Harderschen Drüse

(Abb. 16 bis 18)

Die Adenokarzinome entwickeln sich höchstwahrscheinlich aus den vorher beschriebenen Tumorklassen, in den meisten Fällen jedoch aus papillären Adenomen und papillären Zystadenomen. Sie ähneln in ihrem Erscheinungsbild weitgehend den in die Klasse der prämaligen Adenome eingeordneten Neubildungen, ihre Malignität läßt sich aber eindeutig belegen: Die Zelldichte des tumorös veränderten Bezirkes ist sehr hoch, das Drüsengewebe ist oft in Form langer, sich getrennt von einem schmalen Spalt gegenüberliegender Zellreihen angeordnet. Die Zellen sind kubisch bis flach, scheinen aber noch sekretorisch aktiv zu sein. Das Zytoplasma färbt sich weniger intensiv an, die Lipidvakuolen sind unregelmäßig, oft sind bei den CBA- und Balb/c-Mäusen die die ganze Zellen ausfüllenden Riesenvakuolen zu beobachten. In besonders dichten Arealen des Blastoms kommt es zu fokalen Regressionen mit Kerntrümmern und rundzelliger (immunozytärer) Reaktion. Stellenweise sind schon solide Bezirke, also lückenlos aneinandergerordnete Drüsenzellen zu beobachten, insgesamt aber überwiegt das Bild eines noch funktionierenden Drüsengewebes. Die schon bei den prämaligen Adenomen der CBA-Maus beschriebene Ballonierung der Zellen wird bei den Adenokarzinomen immer dominierender, an einigen Stellen werden die Riesenvakuolen beherbergenden Zellen von kleineren Drüsenzellen überwuchert und dadurch vom Lumen getrennt. Als eindeutiger Hinweis für die Malignität der als Adenokarzinom klassifizierten Tumoren ist in einigen Fällen eine infiltrativ-destruktive Invasion der benachbarten orbitalen Muskulatur zu beobachten. In den Tumordrüseninfiltraten können vereinzelt noch quergestreifte Muskelfasern nachgewiesen werden (Abb. 17). Bei einigen Adenokarzinomen kann eine rarefizierende Infiltration der benachbarten knöchernen Schädelstrukturen, in den hier untersuchten Fällen der Pars orbitalis

des Os frontale, beobachtet werden. Die Aggressivität des Tumors stellt sich am Schädelskelett mithin als lakunäre Rarefizierung des Knochengewebes mit anschließender vollständiger Tumoresiedlung der so geschaffenen Lakunen dar (Abb. 16).

Es konnten insgesamt sechs Adenokarzinome diagnostiziert werden, zwei bei NMRI-, vier bei CBA- und keines bei Balb/c-Mäusen.

Die bei den NMRI-Mäusen festgestellten Adenokarzinome wurden beide bei Tieren der Altersgruppe II gefunden und bei einer Drüsengröße von 6 x 7 mm bereits am lebenden Tier festgestellt (Tabelle 4.1, S.77).

Alle bei CBA-Mäusen festgestellten Adenokarzinome kamen aus der Altersgruppe IV und waren, bis auf ein erst histologisch festgestelltes Adenokarzinom mit einer Drüsengröße von 6 x 4 mm, auffallend groß. Die Ausmaße dieser klinisch apparenten tumorbedingten Vergrößerungen der Harderschen Drüse betrugen zwischen 4 und 10 x 9 mm und riefen sehr deutliche klinische Symptome hervor. In einem Fall konnte eine multiple Metastasierung in die Lungen beobachtet werden, auf die an späterer Stelle näher eingegangen wird.

3.2.1.7. Wenig differenzierte Karzinome der Harderschen Drüse (Abb. 19 und 20)

Die in die Klasse der wenig differenzierten Karzinome der Harderschen Drüse eingeordneten Neubildungen bestehen sowohl aus Anteilen adenoider Strukturen als auch aus Bezirken, in denen das Tumorgewebe zunehmend solider wird und oft die ursprüngliche Drüsenstruktur nicht mehr erkennen läßt. Die Zellen erinnern noch an die ursprüngliche Drüsenzelle, haben aber in den soliden Arealen ihre sekretorische Aktivität eingebüßt. Zwischen diesen zelldichten Bezirken finden sich immer wieder Reste des ursprünglichen Drüsengewebes, das zwar nicht mehr die normale alveoläre Textur aufweist, sondern

oft in Form langer Tubuli die soliden Areale durchzieht, dessen Zellen aber offensichtlich noch sezernieren. In den soliden Gebieten zeigen die Zellen ein weitgehend unimorphes Bild, wenn auch hin und wieder Stellen auftreten, wo durch eine Pleomorphie der Kerne der Eindruck einer Entdifferenzierung erweckt wird. Diese Bezirke stehen aber bei den wenig differenzierten Karzinomen noch im Hintergrund. Sie treten bevorzugt an den Stellen in Erscheinung, an denen auch die Malignität des Blastoms besonders zum Ausdruck kommt, nämlich an den Stellen des Ausbruchs aus der Drüsenkapsel und damit der Infiltration der benachbarten Strukturen. In allen der Klasse der wenig differenzierten Karzinome zugeordneten Tumoren sind zum Teil große, über den ganzen Tumor unregelmäßig verteilte Regressionsareale zu beobachten.

Es wurden insgesamt acht wenig differenzierte Karzinome diagnostiziert, von denen fünf bei NMRI-, zwei bei CBA- und eines bei den Balb/c-Mäusen gefunden wurde.

Die wenig differenzierten Karzinome der NMRI-Mäuse traten alle bereits klinisch in Erscheinung, zwei wurden in der Altersgruppe I, eines in der Altersgruppe II und zwei in der Altersgruppe III beobachtet (Tabelle 4.1, S.77). Die Größe der betroffenen Drüsen reichte von 4 x 5 bis 6 x 7 mm. Bei dem in Altersgruppe II gefundenen Fall eines wenig differenzierten Karzinoms konnte eine multiple Metastasierung in die Lungen festgestellt werden, auf die später näher eingegangen wird.

Beide bei CBA-Mäusen aufgetretenen Fälle waren klinisch inapparent, einer stammte aus der Altersgruppe III und ein bilateral aufgetretener Tumor aus der Altersgruppe IV, die Größe der Drüsen reichte von 3 x 7 bis 6 x 6 mm (Tabelle 4.2, S.78).

Das bei der Balb/c-Maus gefundene wenig differenzierte Karzinom wurde bei einer Drüsengröße von 6 x 7 mm klinisch diagnostiziert und stammte von einer über drei Jahre alten Maus (Tabelle 4.3, S.79).

3.2.1.8. Undifferenzierte Karzinome der Harderschen Drüse (Abb. 21 und 22)

Die undifferenzierten oder anaplastischen Karzinome der Harderschen Drüse zeichnen sich durch die das gesamte tumorös veränderte Areal, in Einzelfällen auch die gesamte Drüse ausfüllende solide, zelldichte Tumorgewebe aus. Drüsentubuli oder -alveolen sind nur als Reste ganz vereinzelt anzutreffen. Die Drüsenkapsel ist an mehreren Stellen durch knotige, offensichtlich stark proliferierende Tumorzellaggregate durchbrochen, oft ist sie nur noch als zarte, das Tumorgewebe durchziehende Bindegewebsmembran zu ahnen, meistens aber nicht mehr nachweisbar. Die Tumorzellen sind in Form fischzug- und mattenartiger oder wirbelförmiger Verbände angeordnet, die sich an den manchmal noch vorhandenen Läppchengrenzen orientieren. Die Tumorzellen zeichnen sich durch eine starke Pleomorphie aus: Oft sind die oben genannten Verbände aus spindelförmigen, kleinen, basophilen Zellen zusammengesetzt, neben denen auch noch den ursprünglichen Drüsenzellen ähnelnde Zellen und auch mehrkernige Riesenzellen mit bizarr geformten und gelappten Kernen vorkommen. Auffallend ist auch eine sehr hohe Mitoserate mit einem beachtlichen Anteil atypischer Zellteilungsfiguren. Bei fast jedem als "undifferenziert" klassifizierten Blastom kann im Zentrum einzelner Tumorknoten oder in der Mitte des Gesamttumors ein mehr oder weniger großes Feld der Regression beobachtet werden, das durch oft große, lichtoptisch leere Räume gekennzeichnet ist, die als Zeichen resorptiver Entzündung von basophilen Rundzellen und Granulozyten eingegrenzt sind. Auffallend war bei zwei Fällen undifferenzierter Karzinome ein Nebeneinander von zwei Drüsenarealen, von denen eines ein undifferenziertes Karzinom enthielt, das andere aber nur noch aus Zelltrümmern und Granulozyten, also einem abszeßähnlichen Gebilde, bestand. Es konnte wegen des Fehlens irgendwelcher Drüsenzellen nicht mehr entschieden werden, ob es sich bei dem "Abszeß" um das Endstadium einer primären abszedierenden

Entzündung oder um eine völlige Auflösung eines der Regression anheimgefallenen Tumors der Harderschen Drüse handelte.

Insgesamt konnten sechs undifferenzierte Karzinome diagnostiziert werden, von denen eines von einer NMRI-Maus, vier von CBA-Mäusen und eines von einer Balb/c-Maus stammte. Alle hier eingeordneten Fälle fielen klinisch auf, ihre Größe reichte von 5 x 6 bis 8 x 10 mm.

Die an einem undifferenzierten Karzinom erkrankte NMRI-Maus entstammte der Altersgruppe III, bei den CBA-Mäusen wurden zwei Fälle in der Altersgruppe II und je einer in den Altersgruppen III und IV gefunden, die Balb/c-Maus stammte aus der Altersgruppe III (Tabelle 4.1, S.77; Tabelle 4.2, S. 78 und Tabelle 4.3, S. 79).

3.2.1.9. Metastasierung der Tumoren der Harderschen Drüse (Abb 23 bis 25)

In dem hier vorliegenden Untersuchungsgut konnten zwei Fälle der Metastasierung eines Tumors der Harderschen Drüse beobachtet werden. In einem Fall handelte es sich um ein bei einer 24 Monate alten NMRI-Maus gefundenes, wenig differenziertes Karzinom, in dem anderen Fall um ein bei einer 36 Monate alten CBA-Maus diagnostiziertes Adenokarzinom. In beiden Fällen fand die Tumoraussaat multipel in beide Lungen statt. Die einzelnen Lungenlappen waren von unterschiedlich großen, speckigen, gelblichen Knoten durchsetzt. Die Größe der Knoten reichte von mikroskopisch klein bis 3 mm im Durchmesser. Die Zellen der Tochtergeschwülste glichen histologisch weitgehend denen des Primärtumors. Eine Sekretionsleistung konnte nicht mehr festgestellt werden. Die Zellen bildeten nach Invasion des Lungengewebes kleine Drüsenazini, die aber keine deutlichen Lumina aufwiesen und oft gänzlich von Tumorzellen ausgefüllt waren (Abb. 25).

Die Metastasierung der Tumoren der Harderschen Drüse scheint hämatogen zu erfolgen. Weder in einem der beiden in dieser Arbeit beschriebenen noch in einem anderen aus dem

Untersuchungsgut unseres Institutes stammenden Fall konnte bisher eine lymphogene Metastasierung eines Tumors der Harderschen Drüse beobachtet werden, niemals waren in tributpflichtigen Lymphknoten Metastasen eines Tumors der Harderschen Drüse histologisch feststellbar.

3.2.2.10. Abbildungen 1 bis 25

Abb. 1: Vertikaler Kopfquerschnitt in Höhe der Orbita mit
den unveränderten Harderschen Drüsen. HE, 12 X.

Abb. 2: Unveränderte Hardersche Drüse. Ladewig, 200 X.

Abb. 3: Exophthalmus als Leitsymptom bei der Vergrößerung
der Harderschen Drüse. Lupenvergrößerung.

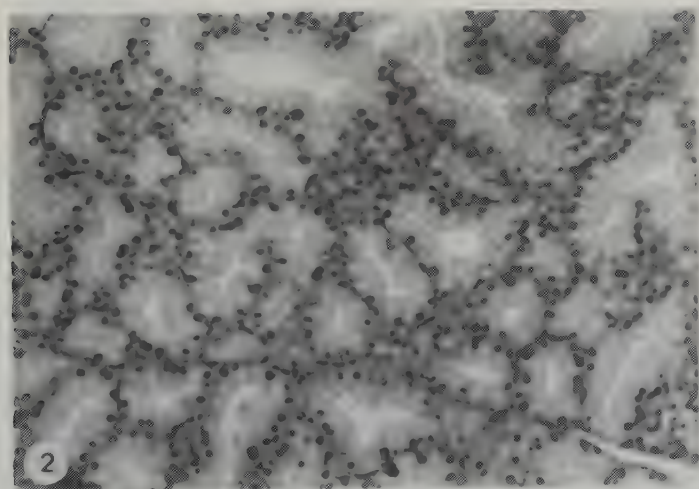
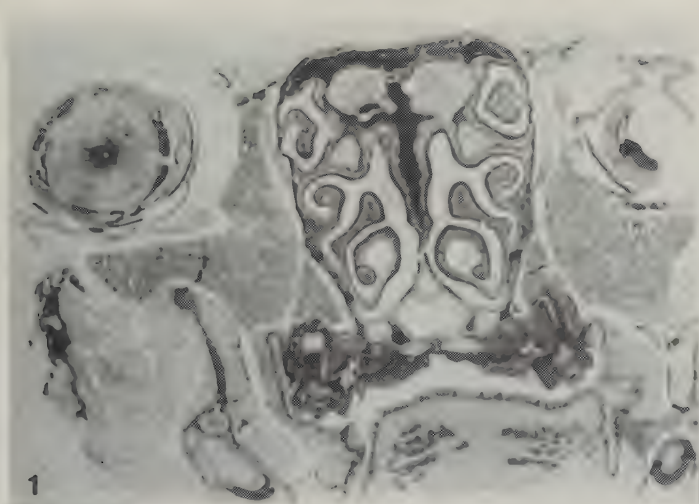


Abb. 4: Bulbus und tumorös veränderte Hardersche Drüse zusammenhängend exstirpiert, Hornhaut getrübt. Lupenvergrößerung.

Abb. 5: Kleiner, ventronasal des Bulbus gelegener, zystisch erweiterter Bezirk der Harderschen Drüse einer NMRI-Maus, Drüsenepithel zum Teil abgeflacht, zum Teil hochprismatisch, Zellkerne basal. HE, 50 X.

Abb. 6: Zystenwand eines Zystadenoms der Harderschen Drüse einer NMRI-Maus, Drüsenepithelzellen zum Teil abgeflacht, Zellkerne teilweise nicht mehr basal, am linken Bildrand beginnende knospenförmige Epithelproliferation. HE, 200 X.

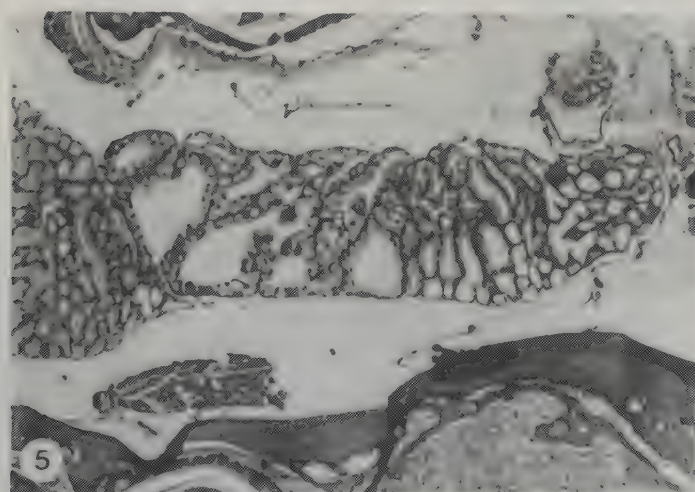


Abb. 7: Gemischt papillär-zystisches Adenom der Harderschen Drüse einer Balb/c-Maus. Im oberen Teil große Zyste, von deren unterer Wand papilliforme Epithelproliferationen ins Lumen ragen. Im unteren Teil papilläres Zystadenom. Ladewig, 12 X.

Abb. 8: Papilläres Zystadenom der Harderschen Drüse einer NMRI-Maus. Am unteren Drüsenrand sind noch einzelne zystische Bezirke zu sehen, in der übrigen Drüse sind die Zysten durch papilliforme Epithelproliferationen weitgehend ausgefüllt. Ladewig, 50 X.

Abb. 9: Ausschnitt aus Abbildung 8. Weitgehend durch papilläre Epithelproliferationen ausgefüllte Zysten. Papillen teilweise verzweigt, Zellkerne zum Teil nicht mehr basal. Ladewig, 50 X.

Abb. 10: Epithelknospen in einem gemischt papillär-zystischen Adenom der Harderschen Drüse einer Balb/c-Maus. Ladewig, 480 X.

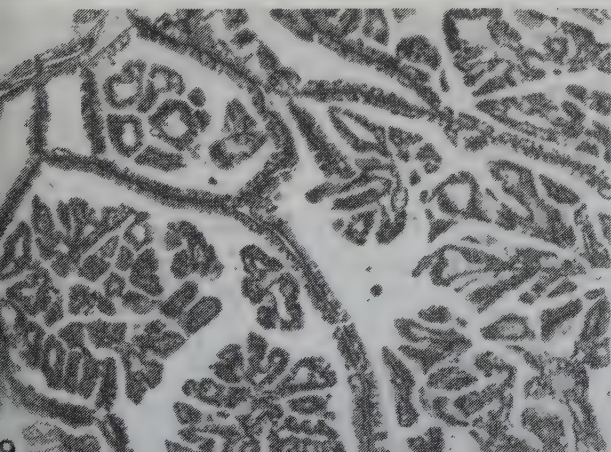
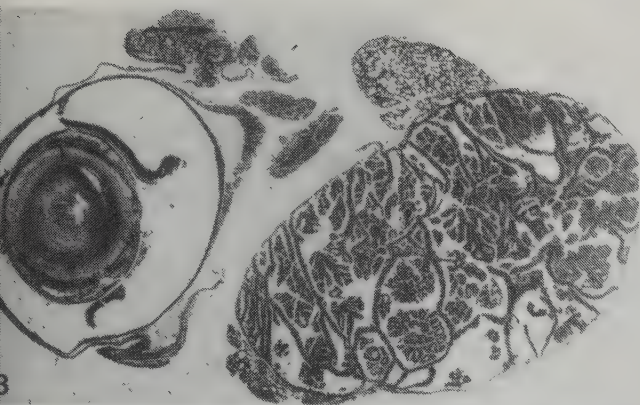
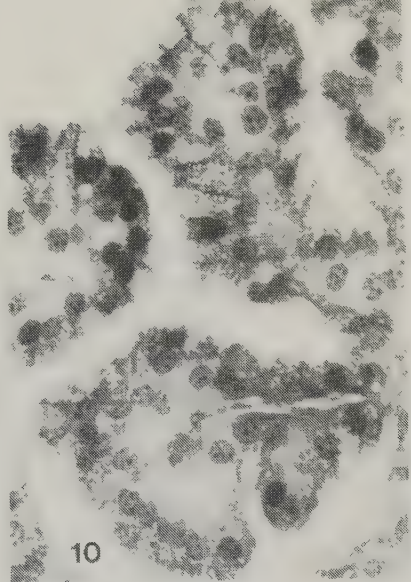
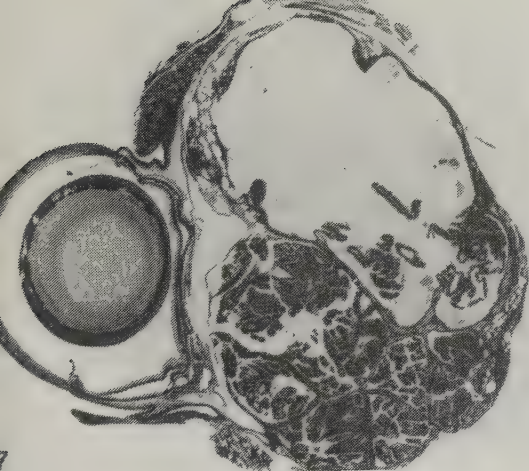


Abb. 11: Papilläres Zystadenom der Harderschen Drüse einer NMRI-Maus. Mehrreihigkeit des Drüsenepithels, Unregelmäßigkeit der intrazellulären Lipidvakuolen. Unifokal Überwuchertwerden einer großen basalen Zelle durch kleine Zellen mit kleinen, dichten Zellkernen (Pfeil). Ladewig, 200 X.

Abb. 12: Papilläres Adenom der Harderschen Drüse einer Balb/c-Maus. Papilläre Epithelproliferationen ohne vorherige Zystenbildung. Hohe Zelldichte, kleine, dichte Kerne in variabler Lage. HE, 120 X.

Abb. 13: Prämalignes Adenom der Harderschen Drüse einer NMRI-Maus. Hohe Zelldichte, Mehrreihigkeit des Drüsenepithels, variable Kernlage, nur noch spaltförmige Lumina. Ladewig, 200 X.

Abb. 14: Prämalignes Adenom der Harderschen Drüse einer CBA-Maus. Hohe Zelldichte, einige Mitosen, Annäherung des Tumorgewebes an den Blinzknorpel. Giemsa, 200 X.

Abb. 15: Prämalignes Adenom der Harderschen Drüse einer CBA-Maus. Für die Tumoren der CBA-Mäuse typische großvakuoläre Zellen, etliche Mitosen. Ladewig, 120 X.

Abb. 16: Adenokarzinom der Harderschen Drüse einer NMRI-Maus. Rarefizierende Infiltration der benachbarten knöchernen Strukturen. HE, 300 X.

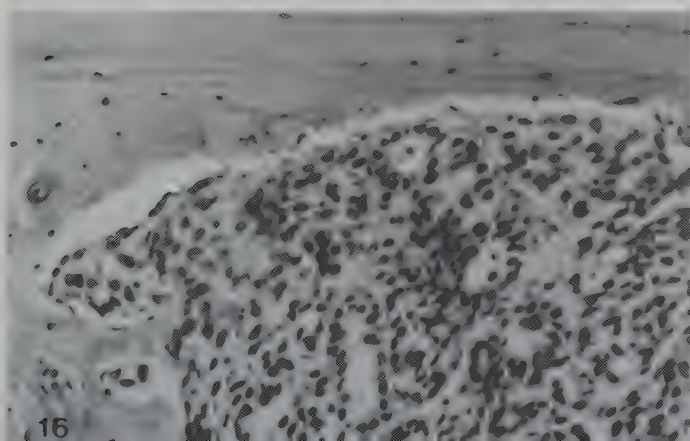
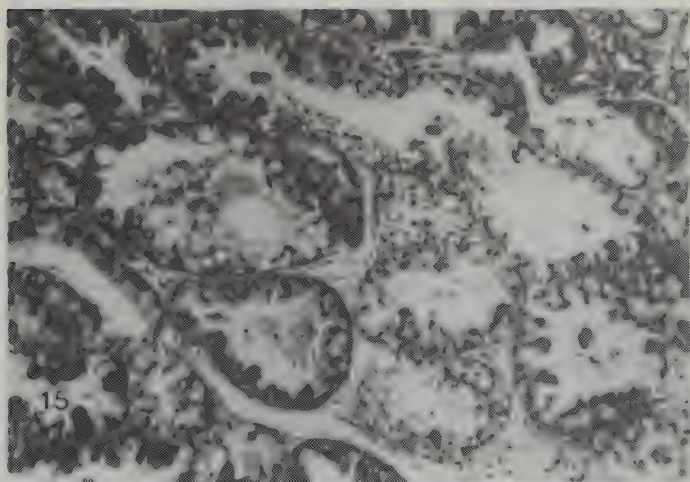
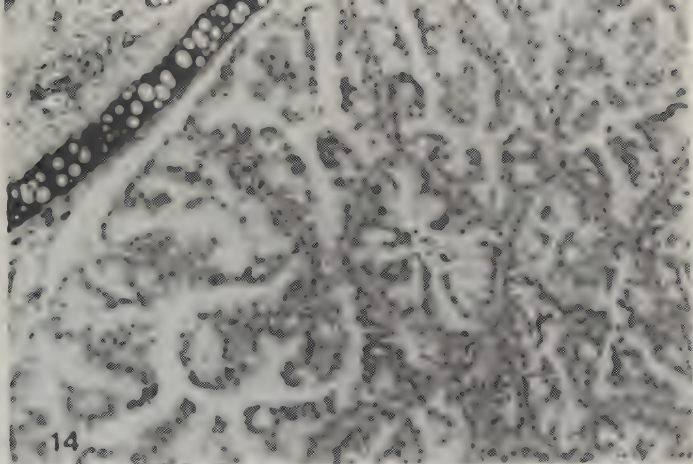


Abb. 17: Adenokarzinom der Harderschen Drüse einer CBA-Maus mit raumgreifend-destruierender Infiltration quergestreifter Muskulatur (M. temporalis). Ladewig, 300 X.

Abb. 18: Adenokarzinom der Harderschen Drüse einer CBA-Maus. Multifokal diskrete Stromainfiltration, hohe Zelldichte, Mehrreihigkeit des Drüsenepithels, variable Kernposition, Unregelmäßigkeit der intrazellulären Lipidvakuolen. Ladewig, 200 X.

Abb. 19: Wenig differenziertes Karzinom der Harderschen Drüse einer NMRI-Maus. Solides Areal, zahlreiche Mitosen, Kernpolymorphie. HE, 480 X.

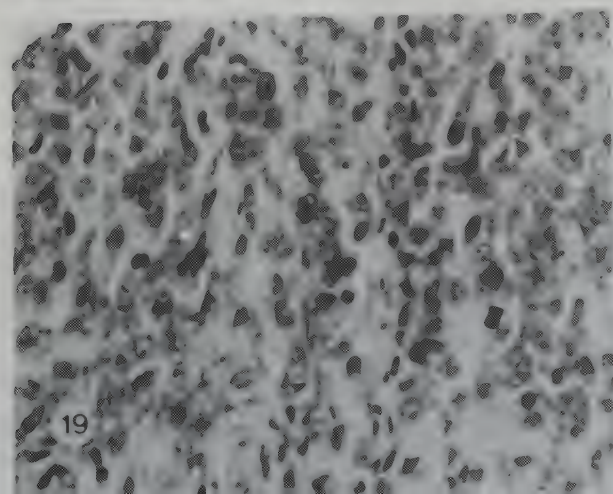
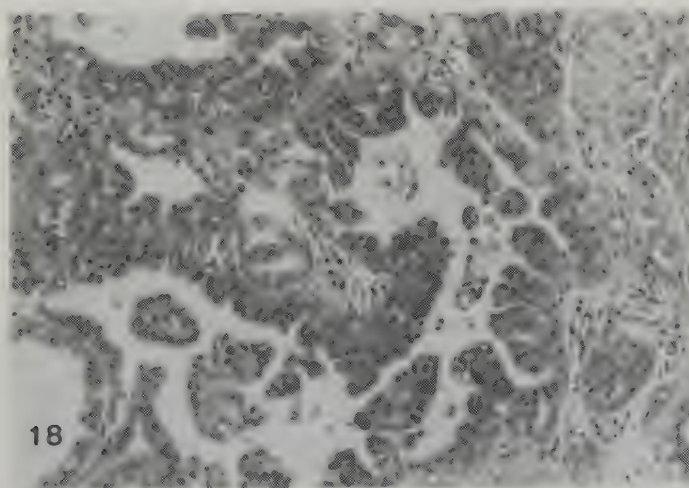
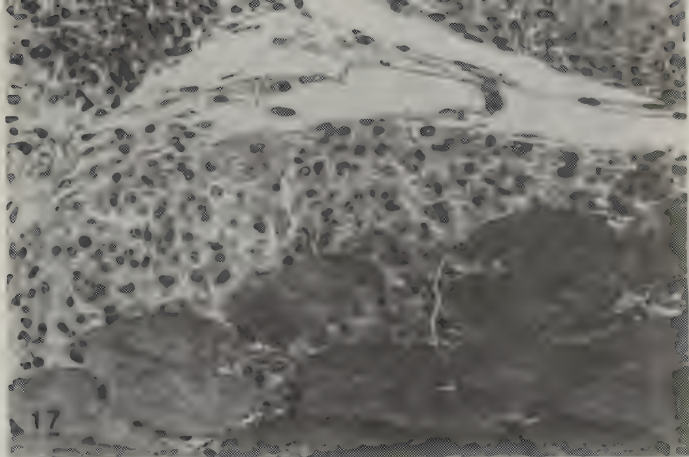


Abb. 20: Wenig differenziertes Karzinom der Harderschen Drüse einer NMRI-Maus. Der Tumor umwächst den Blinzknorpel. HE, 300 X.

Abb. 21: Undifferenziertes Karzinom der Harderschen Drüse einer CBA-Maus. Fischzugorientierte Spindelzellen, zahlreiche Mitosen. Giemsa, 300 X.

Abb. 22: Undifferenziertes Karzinom der Harderschen Drüse einer CBA-Maus. Angedeutet mattenförmiges Wachstum, einzelne noch sezernierende Drüsen-schläuche (vakuolisiertes Zytoplasma), vorwiegend polymorph- und spindelzellige Areale, zahlreiche Mitosen. Giemsa, 200 X.

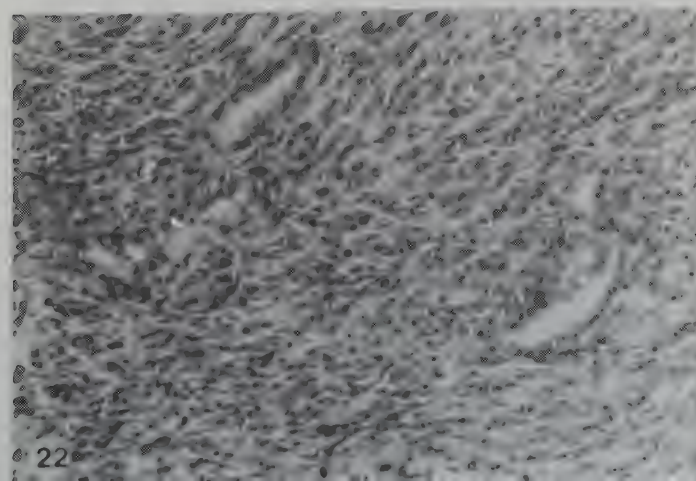
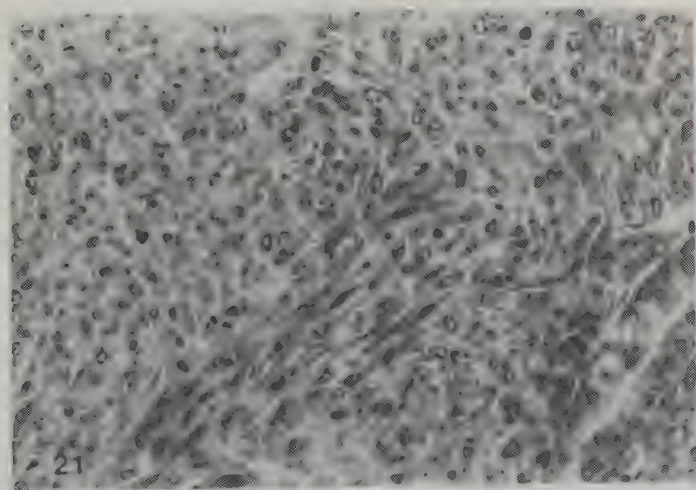
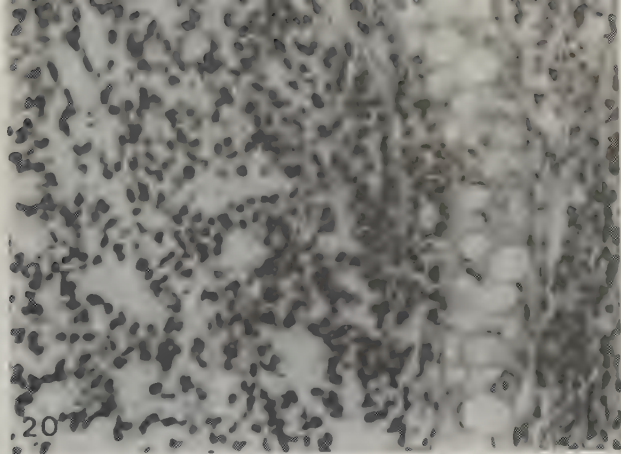
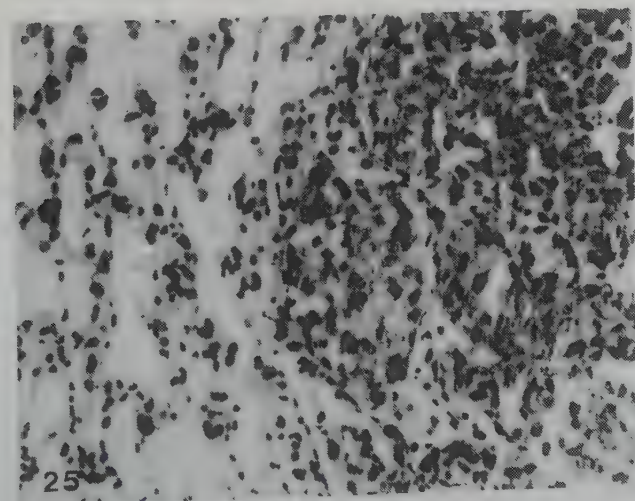
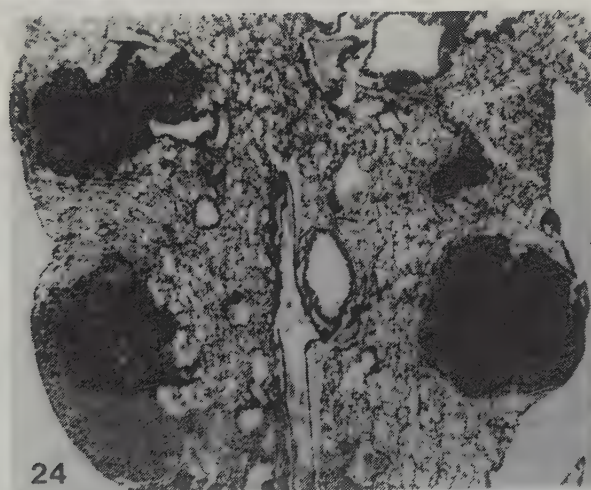
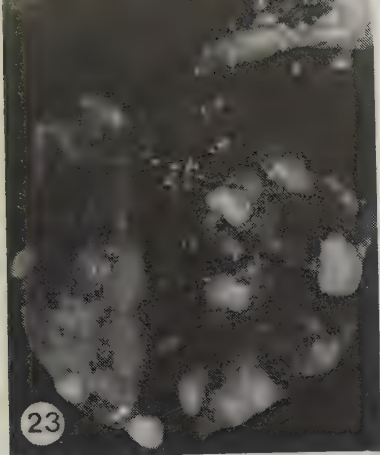


Abb. 23: Lunge einer NMRI-Maus mit multiplen Metastasen eines wenig differenzierten Karzinoms der Harderschen Drüse (vgl. Abb. 19, 20, 24). Lupenvergrößerung.

Abb. 24: Multiple Lungenmetastasen eines wenig differenzierten Karzinoms der Harderschen Drüse einer NMRI-Maus (vgl. Abb. 19, 20, 23). HE, 30 X.

Abb. 25: Lungenmetastase eines wenig differenzierten Karzinoms der Harderschen Drüse einer NMRI-Maus. Ausschnitt aus Abbildung 24. Anordnung der Tumorzellen in Form von Zellbalken und andeutungsweise Bildung von Drüsenalveolen. HE, 300 X.



3.2.2. Statistische Auswertung der Befunde

Tabelle 4.1 - 4.3 gibt eine jeweils innerhalb des betreffenden Mäuseinzuchtstammes nach Tumorklassen und Altersgruppen aufgeschlüsselte Zusammenstellung der in den vorhergehenden Kapiteln erwähnten und beschriebenen Fälle wieder. Insgesamt wurden 1282 NMRI-Mäuse, 821 CBA-Mäuse und 500 Balb/c-Mäuse untersucht. Bei diesen 3 Mäuseinzuchtstämmen wurden 28, 49 bzw. 14 Tumoren der Harderschen Drüse diagnostiziert. Dies entspricht einer Häufigkeit der Tumoren der Harderschen Drüse von 2,18 % (NMRI), 5,96 % (CBA) bzw. 2,8 % (Balb/c). Bei allen drei Mäuseinzuchtstämmen wurde die in der vorliegenden, acht Klassen umfassenden Klassifikation als "papilläres Zystadenom" der Harderschen Drüse bezeichnete Tumorform am häufigsten gefunden (NMRI: 39,3 %, CBA: 28,6 %, Balb/c: 64,3 %). Bezüglich des Alters der Tiere stammte der Hauptanteil der Tumorträger aus den Altersgruppen II, III und IV, also aus der mittleren Altersklasse zwischen 18 und 36 Monaten Lebensalter. Bei den NMRI-Mäusen kamen 35,7 % aus Gruppe II und 53,6 % aus Gruppe III, bei den CBA-Mäusen 30,6 % aus Gruppe II, 42,9 % aus Gruppe III und 26,5 % aus Gruppe IV, bei den Balb/c-Mäusen 42,9 % aus Gruppe II, 35,7 % aus Gruppe III und 14,3 % aus Gruppe IV. Die Gruppen I und V lagen bei allen drei Stämmen unter 10 % (Tabelle 4.1-4.3).

Tabelle 5 gibt eine Aufschlüsselung der bei den drei Mäuseinzuchtstämmen gefundenen spontanen Tumoren der Harderschen Drüse nach ihrer biologischen Wertigkeit innerhalb der Altersgruppen wieder. Hieraus ist, vor allem bei der CBA-Maus, eine deutliche Zunahme der malignen Tumoren mit steigendem Lebensalter zu erkennen. Der Anteil der malignen Tumoren betrug bei den NMRI-Mäusen 32,1 %, bei den CBA-Mäusen 24,5 % und bei den Balb/c-Mäusen 14,3 % der insgesamt gefundenen Tumoren.

Tabelle 4.1: Nach Altersgruppen geordnete Klassifikation der Tumoren der Harterschen Drüse bei den NMRI-Mäusen

Alters- gruppe	Cystadenome	Papilläre Adenome	Papilläre Cystadenome	Gemischt-Papillär- Cystische Adenome	Prämaligne Adenome	Adeno- karzinome	Wenig Differenz. Karzinome	Undiff. Karzinome	Summe (%)
I							2		2 (7,1)
II	1		3	2	1	2	1		10 (35,7)
III	1		7		3	1	3		15 (53,6)
IV			1						1 (3,6)
V									0 (0)
Summe	2	0	11	2	4	3	6	0	28

Tabelle 4.2: Nach Altersgruppen geordnete Klassifikation der Tumoren der Harderschen Drüse bei den CBA-Mäusen

Altersgruppe	Cystadenome	Papilläre Adenome	Papilläre Cystadenome	Gemischt-Papillär-Cystische Adenome	Prämaligne Adenome	Adenokarzinome	Wenig Differenz. Karzinome	Undiff. Karzinome	Summe (%)
I									0 (0)
II		1	8	2	2			2	15 (30,6)
III		7	4	1	6	1	1	1	21 (42,9)
IV	1	1	2	1	1	4	2	1	13 (26,5)
									0 (0)
Summe	1	9	14	4	9	5	3	4	49

Tabelle 4.3: Nach Altersgruppen geordnete Klassifikation der Tumoren der Harderschen Drüse bei den Balb/c-Mäusen

Alters Cystadenome gruppe	Papilläre Adenome	Papilläre Cystadenome	Gemischt-Papillär- Cystische Adenome	Prämaligne Adenome	Adeno- karzinome	Wenig Differenz. Karzinome	Undiff. Karzinome	Summe (%)
I								0 (0)
II		5	1					6 (42,9)
III		3	1				1	5 (35,7)
IV	1	1						2 (14,3)
V						1		1 (7,1)
Summe	0	1	9	2	0	1	1	14

Tabelle 5: Aufschlüsselung der Befunde nach biologischer Wertigkeit und Altersklassen innerhalb der drei untersuchten Mäuseinzuchtstämme

	I	II	III	IV	V	Summe (%)
NMRI - benigne		7	11	1		19 (67,9)
- maligne	2	3	4			9 (32,1)
CBA - benigne		13	18	6		37 (75,5)
- maligne		2	3	7		12 (24,5)
Balb/c-benigne		6	4	2		12 (85,7)
-maligne			1		1	2 (14,3)

4. DISKUSSION

Die Hardersche Drüse ist eine hufförmige, aus zwei Drüsenlappen bestehende, orbitale Drüse. Ihr histologischer Aufbau wird in einigen Quellen (WOODHOUSE und RHODIN 1963, NORVELL und CLABOUGH 1972, BUSCHKE 1933) als zusammengesetzt "tubuloalveolär" bezeichnet. Diese Bezeichnung beinhaltet ein sich innerhalb der Drüse verzweigendes Gangsystem, das in den eigentlich sekretorisch aktiven Drüsenalveolen entspringt und in einen gemeinsamen Ausführungsgang mündet. Von anderen Autoren (LOEWENTHAL 1892, HUMMEL et al. 1966, SAKAI 1981) wird die Existenz eines intraglandulären Gangsystems bestritten und die Drüse als "alveolär, vielleicht tubuloalveolär" bezeichnet. In dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungsmaterial konnte im Drüsenkörper kein durch ein vom Drüsenepithel abweichendes Erscheinungsbild gekennzeichnetes Gangsystem beobachtet werden. Lediglich am Drüsenhilus kann ein geschlängelter, noch von hochprismatischen sezernierenden Zellen ausgekleideter Ausführungsgang festgestellt werden.

Auch bezüglich des Sekretionsmodus reichen die Literaturangaben von holokrin bis apokrin, bis schließlich von WOODHOUSE und RHODIN (1963) anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen nachgewiesen wird, daß die an der Drüsenbasis gebildeten und von einer dünnen Membran umhüllten Lipidvakuolen langsam lumenwärts wandern. An der Zellspitze verschmilzt schließlich die Vakuolenhülle mit der Zellwand und gibt so ihren Inhalt ins Alveolenlumen ab. Auch im eigenen Material konnten keine auf eine holokrine (abgestoßene Zellen, Zellteilungen zur Erneuerung des Epithels) oder apokrine (unterschiedliche Zellhöhe, leere Zellen) Sekretion hindeutenden Beobachtungen gemacht werden.

Die von JOHNSTON et al. (1985, 1987), WATANABE (1980), BROWNSCHIEDLE und NIEWENHUIS (1978), HOFFMANN (1971) und BUCANA and NADAKAVUKAREN (1972) beschriebene Unterscheidung verschiedener Zelltypen innerhalb des Drüsenepithels der

Harderschen Drüse von Mäusen, Ratten und Hamstern konnte in der eigenen Untersuchung auch bei den 3, μ m dünnen Methylmethacrylatschnitten nicht nachvollzogen werden. Die bei den genannten Autoren vorgenommene Unterscheidung von A- und B- oder Typ I, II und III-Zellen beruht auf lichtmikroskopisch nicht sichtbaren Variationen der Zellorganellen. Diese unterschiedliche Morphologie und Anordnung der Zellorganellen deutet jedenfalls auf unterschiedliche Aufgaben und Produkte der einzelnen Zelltypen hin.

Zu den vordringlichen Aufgaben der Harderschen Drüse gehört sicherlich die Herstellung und Absonderung eines Sekretes. Dieses Sekret ist größtenteils aus Neutralfetten, freien Fettsäuren, Phospholipiden, Cholesterol, Cholesterolestern und Glyceryl-Äther-Diestern zusammengesetzt (COHN 1955, WATANABE 1980). Diese Hauptbestandteile des Sekretes und die enge anatomische Beziehung zu drittem Augenlid und Konjunktivalsack deuten auf die primäre, der Befeuchtung bzw. Schmierung und damit der Verhinderung des Überlaufens des präkornealen Tränenfilms dienende Aufgabe der Harderschen Drüse hin (HOLLAND und FRY 1982, HUHTALA et al. 1977, HEBEL und STROMBERG 1976, SAKAI 1981). Dem Lipidanteil des Sekretes wird aber darüberhinaus wegen darin vorhandener "erotischer Duftstoffe der Kaprylgruppe" (BUSCHKE 1933) und der offensichtlichen sexuellen Stimulation durch das Sekret und der unterschiedlichen Zusammensetzung desselben bei den beiden Geschlechtern auch eine Bedeutung als Pheromonquelle zugeschrieben (PAYNE et al. 1977, BUCANA und NADAKAVUKAREN 1972, THIESSEN und KITTRELL 1980). Außerdem spielen die von der Harderschen Drüse hergestellten und beim Putzen im Fell verteilten Fette eine Rolle bei der Thermoregulation (THIESSEN und KITTRELL 1980). KÜHNEL (1971) schreibt den sezernierten Glyceryläthern daüberhinaus einen antibiotischen und die Wundheilung positiv beeinflussenden Effekt zu.

Einige Autoren stellen aufgrund ihrer Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen Harderscher Drüse, Lichtperzeption und Epiphyse her (WETTERBERG et al. 1970 b,c, O'STEEN

et al. 1978, PEVET et al. 1984). Sie beweisen mit ihren Untersuchungen die Fähigkeit der Harderschen Drüse, einen Wechsel der Hell-Dunkel-Phase zu registrieren, können aber die Art und Weise dieser Wahrnehmung nicht erklären, glauben aber an eine in der Drüse stattfindende chemische Reaktion und einen dann stattfindenden hormonellen Informationsfluß zu den Thermoregulationszentren. Zu dieser Hypothese des "extraretinalen Photorezeptors" hat auch der von BUBENIK et al. (1976, 1978) und PANG et al. (1976) gefundene relativ hohe Melatoningehalt der Drüse beigetragen. Daß das Melatonin vermutlich nicht aus der Hypophyse stammt, sondern an Ort und Stelle hergestellt wird, wird dann durch das von VLAHAKES und WURTMAN (1972) und CARDINALI und WURTMAN (1972) in der Harderschen Drüse nachgewiesene, die Melatoninbiosynthese katalysierende Enzym Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT), nachgewiesen.

Die bereits erwähnte Fähigkeit der Harderschen Drüse zur Glyzerinsynthese dient der Beeinflussung lokaler Infekte und der Wundheilung. Die von WIGHT et al. (1971) in der Harderschen Drüse nachgewiesene Antikörperproduktion findet ihren morphologischen Ausdruck in der reichlichen Anwesenheit von Plasmazellen, denen auch eine Bedeutung bei der systemischen Infektabwehr zugeschrieben wird.

Neben den bisher angesprochenen Aufgaben der Harderschen Drüse, die primär von physiologischem und ethologischem Interesse sind, wird der Drüse bei Nagern eine Modellfunktion bei der Erforschung der Porphyrinbiosynthese und ihrer Störungen, speziell der humanen erythropoetischen Porphyrie, zugeschrieben. FIGGE et al. (1942) finden einen unterschiedlichen Porphyringehalt bei verschiedenen Mäuseinzuchtstämmen, MARGOLIS (1971), STRONG (1942) und SHIRAMA et al. (1981b) einen höheren Gehalt bei weiblichen Tieren und SHIRAMA et al. (1981b) eine Abhängigkeit des Porphyringehaltes von Steroidhormonen, wie sie auch bei humanen Porphyrien gefunden wird.

Erkrankungen der Harderschen Drüse kommen bei Jungtieren (bis zu einem Jahr) äußerst selten, mit steigendem Lebensalter aber immer häufiger vor. Neben der zum Komplex der Sialodacryoadenitis zählenden Entzündung der Harderschen Drüse sind vor allem die im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stehenden Tumoren der Drüse von nosologischem Interesse. Der im Laufe des Tumorwachstums bedingt durch die orbitale Enge als Leitsymptom auftretende Exophthalmus mit konsekutiver Xerophthalmie und Keratokonjunktivitis sowie die später hinzutretende reaktive Uveitis anterior mit Neigung zu Synechierung werden in der Regel klinisch leicht erkannt. Wegen der im frühen Stadium der Tumorbildung noch geringen Größenzunahme der Gesamtdrüse wird ein großer Teil der Tumoren jedoch klinisch übersehen und erst im Verlauf aus anderen Gründen durchgeführter histologischer Untersuchungen des Schädels (kritisches Untergewicht bedingende Zahndysplasie, Knochentumoren, Entzündungen der Nasenschleimhaut) diagnostiziert. SHELDON et al. (1983) stellen nur 29 %, FRITH et al. (1979) 31 % der später histologisch gefundenen Tumoren klinisch fest. Im eigenen Untersuchungsgut wurden von 102 Erkrankungsfällen der Harderschen Drüse 69 (67,6 %) klinisch erkannt und lediglich 33 (32,4 %) klinisch nicht erkannt. In den eigenen Untersuchungen wurden jedoch, wie schon erwähnt, nicht routinemäßig die Harderschen Drüsen aller seziierten Tiere untersucht, sondern nur erstens die klinisch auffälligen (Exophthalmus usw.), zweitens die bei der üblichen Sektion des Schädels als verändert beurteilten und drittens die bei der aus anderen Gründen vorgenommenen pathologisch-anatomischen Aufarbeitung des Schädels (Knochentumoren, Zahndysplasien) zufällig histologisch gefundenen Tumoren der Harderschen Drüse. Insofern scheint im Vergleich zu den in der Literatur genannten Inzidenzdaten bei der Rate der Spontaninzidenz mit und ohne klinischer Manifestation im eigenen Material eine gewisse Zurückhaltung angebracht.

Im Verlauf der an unserem Institut durchgeführten Kanzerogenitätsstudien mit Radionukliden und Kokanzerogenen

fielen immer wieder recht hohe Zahlen von an Tumoren der Harderschen Drüse erkrankten Tiere auf. Darum war es, wie oben schon angedeutet, eine der Aufgaben dieser Untersuchung, die Spontaninzidenz der Tumoren der Harderschen Drüse bei den drei unter anderen am Institut verwendeten Mäuseinzuchtstämmen NMRI, CBA und Balb/c annähernd festzustellen. Denn im Sinne einer Morbiditätsstudie konzipierte Versuche können durch das relativ frühe, ungefähr in der Lebensmitte (mit eineinhalb Jahren) beginnende Auftreten spontaner Tumoren der Harderschen Drüse und die dadurch bedingte Dezimierung der Kontroll- und Versuchstiere empfindlich gestört werden. Außerdem liegen kaum jüngere dahingehende Untersuchungen in der Literatur vor. Die Spontaninzidenz der Tumoren der Harderschen Drüse ist sicherlich auch von den im Laufe der Zeit sich bei den in den verschiedenen Forschungsinstituten gehaltenen Mäuseinzuchtstämmen ursprünglich gleicher Abstammung sich zwangsläufig einstellenden genetischen Veränderungen abhängig. Neben der genetisch bedingt unterschiedlichen Tumorratespielt mit großer Wahrscheinlichkeit auch die "unphysiologische" Haltung der Tiere in Anbetracht der oben erwähnten endokrinen Zusammenhänge und der Rolle der Harderschen Drüse als extraretinalem Photorezeptor eine nicht zu vernachlässigende Rolle bei der Entstehung der Tumoren in diesem Organ. Zum einen werden die Tiere in fensterlosen, künstlich beleuchteten Räumen gehalten; diese "unphysiologischen" Lichtverhältnisse entsprechen keineswegs denen, an die die von Natur aus dunkeladaptierte Maus angepaßt ist. Am Tag herrscht eine grelle Neonbeleuchtung und in der Nacht absolute Dunkelheit. Es wäre wünschenswert, sowohl tagsüber außerhalb der Kontroll- und Pflegezeiten als auch in der Nacht die Beleuchtungsverhältnisse denen der natürlicherweise skotopisch adaptierten Maus anzupassen, also Dämmerungsbeleuchtung zu installieren. Zum anderen entspricht auch die Gruppenhaltung der Tiere mit nur gleichgeschlechtlichen Käfiggenossen, in unserem Institut nur weiblicher Tiere, ohne Flucht- und Rüchzugsmöglichkeiten nicht

den physiologischen Verhältnissen. Da, wie aus den oben beschriebenen Untersuchungen bekannt, die Drüse unter dem Einfluß von Steroidhormonen steht, haben sicher auch das immer wieder bei der gleichgeschlechtlichen Gruppenhaltung zu beobachtende Aggressionsverhalten sowie die mangelnde Befriedigung des Geschlechtstriebes einen Einfluß auf die Erkrankung der Drüse.

Die spontane Inzidenz der Tumoren der Harderschen Drüse wird in der Literatur (vgl. Tabelle 1) für NMRI-Mäuse zwischen einem und 22 %, für CBA-Mäuse, wo nur eine Arbeit vorliegt, mit 16,7 % und für Balb/c-Mäuse mit 0,04 bis 8,1 % angegeben. In der eigenen Untersuchung liegt die Spontaninzidenz für NMRI-Mäuse bei 2,18 %, für CBA-Mäuse bei 5,96 % und für Balb/c-Mäuse bei 2,8 %. Betrachtet man die Zugehörigkeit der Tumorträger zu Altersgruppen (vgl. Tabelle 4), so fällt in Übereinstimmung mit den Angaben von SHELDON et al. (1983) auf, daß unter achtzehn Monaten Lebensalter, mit Ausnahme der beiden wenig differenzierten Karzinome der NMRI-Mäuse, keine Tumoren der Harderschen Drüse auftreten. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt dann die Zahl der Tumorträger bis zum Alter von 30 Monaten zu, um dann wieder geringer zu werden. Dieser Rückgang der absoluten Zahl der Tiere mit Tumoren der Harderschen Drüse hängt wahrscheinlich mit der geringen Zahl der ein so hohes Alter erreichenden Tiere zusammen. In der Untersuchung von SHELDON et al. (1983) stieg der Anteil der Tumorträger an den zu der jeweiligen Altersgruppe gehörenden Tieren kontinuierlich an, um bei der Balb/c-Maus im Alter von über drei Jahren 50 % zu erreichen.

Ist in den in Tabelle 1 aufgeführten Veröffentlichungen eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren der Harderschen Drüse vorgenommen worden, so liegt der Anteil der Malignome zwischen 0 und 36 %. In der eigenen Untersuchung (vgl. Tabelle 5) beträgt der Anteil der malignen Geschwülste bei den NMRI-Mäusen 32,1 %, bei den CBA-Mäusen 24,5 % und bei den Balb/c-Mäusen 14,3 % der Gesamtzahl der

gefundenen Blastome. Eine signifikante Abhängigkeit der Zahl der Malignome vom Alter der Tiere konnte nicht festgestellt werden. Aus den dargelegten Ergebnissen sowohl anderer Autoren als auch der eigenen Untersuchung kann deutlich der Stellenwert des spontan auftretenden Tumors der Harderschen Drüse als Störfaktor vor allem in Versuchen mit einer Dauer von über 24 Monaten ersehen werden, besonders wenn Mäusestämme zur Anwendung kommen, die, wie die CBA-Maus, eine recht hohe Spontaninzidenz der Tumoren der Harderschen Drüse aufweisen. Es wäre untersuchenswert, ob durch die oben angesprochene Verbesserung der Haltungsbedingungen in den Versuchstieranlagen eine Senkung der Erkrankungsrate der Harderschen Drüse zu erreichen ist.

Das zweite Ziel dieser Untersuchung war, einen Vorschlag für eine brauchbare und die widersprüchlichen Angaben aus der Literatur beseitigende Klassifikation der Tumoren der Harderschen Drüse zu erstellen. Die untersuchten Tumoren wurden nach morphologischen Gesichtspunkten in acht Klassen, nämlich Zystadenome, gemischt papillär-zystische Adenome, papilläre Zystadenome, papilläre Adenome, prä maligne Adenome, Adenokarzinome, wenig differenzierte Karzinome und undifferenzierte Karzinome eingeteilt.

In Übereinstimmung mit TUCKER (1979b) wurden die reinen Zystadenome der Harderschen Drüse als einfachste Form des Adenoms der Harderschen Drüse angesehen. Auch im eigenen Material traten bei den genannten Inzuchtstämmen sowohl einzelne, innerhalb der Drüse unregelmäßig verteilte, zystisch erweiterte Drüsenalveolen als auch große, einzelne Zysten auf. Dieser Klasse der Zystadenome wurden in der hier vorgeschlagenen Klassifikation im Gegensatz zu TUCKER (1979b) nur die Neubildungen zugeordnet, die außer den beschriebenen Veränderungen der Zellmorphologie (Abflachung der Epithelzellen, Verschiebung des Zellkerns nach apikal) keine weiteren Anzeichen einer Proliferation des Drüsenepithels zeigten. Lag eine Tendenz zu Papillenbildung oder Mehrschichtigkeit des Drüsenepithels vor, wurden die Tumoren der Klasse

der gemischt papillär-zystischen Adenome oder der der papillären Zystadenome zugeordnet. Die von SHELDON et al. (1983) postulierte Entstehung der reinen Zystadenome aus den papillären Zystadenomen, die die Autoren mit von ihnen beobachteten Resten zugrundegegangener Papillen belegen, konnte im eigenen Material nicht nachvollzogen werden. Waren an wenigen Stellen eines Zystadenoms Zellverbände zu beobachten, die außerhalb der Zystenwandebene lagen, so zeigten diese keineswegs Anzeichen der von SHELDON et al. (1983) beobachteten Regression, sondern vielmehr solche der Proliferation, also eine Papillenbildung.

Die in der Literatur widersprüchliche Nomenklatur bezüglich der "papillären Zystadenome" wurde bereits angesprochen. TUCKER (1979b) sieht in den papillären Zystadenomen die Tumoren, bei denen die Zysten durch ins Lumen hineingewachsene Papillen ausgefüllt werden oder bereits ausgefüllt worden sind, während SHELDON et al. (1983) mit diesem Terminus die Tumoren belegt, bei denen sowohl papilläre, papillärzystische als auch rein zystische Anteile nebeneinander vorkommen. Um diese Widersprüche zu beseitigen, wurden diese Neubildungen in der vorliegenden Arbeit in der Klasse der "Gemischt papillär-zystischen Adenome" zusammengefaßt, während für die papillären Zystadenome die Definition von TUCKER (1979b) übernommen wurde. Bei den gemischt papillär-zystischen Adenomen konnte sehr deutlich die formale Genese der papillären Zystadenome nachvollzogen werden: Es sind sowohl rein zystische Areale mit den dort beschriebenen Veränderungen zu sehen, als auch Zysten, bei denen das Epithel Proliferationsanzeichen in Form von ins Lumen hineinwachsenden Knospen aufweist. Neben diesen noch weitgehend "leere" Lumina aufweisenden Arealen kamen auch in ihrem Wachstum schon weiter fortgeschrittene Bezirke mit durch Papillen weitgehend ausgefüllten Zysten vor. Der Anteil der durch große Lumina gekennzeichneten Tumoranteile geht dann immer mehr zurück, bis schließlich die von Papillen ausgefüllten Zysten, die nur noch an ihrer kreisrunden bindegewebigen Um-

grenzung erkennbar sind, deutlich überwiegen und so das Stadium des "papillären Zystadenoms" erreicht ist. SHELDON et al. (1983) bezeichnen diese Neubildungen als "papilläre Adenome". Als solche werden in der vorliegenden Arbeit jedoch die Tumoren bezeichnet, bei denen eine papilliforme Epithelproliferation ohne vorherige Bildung von Zysten zu beobachten ist. Diese Form des Tumors der Harderschen Drüse wird von TUCKER (1979b) überhaupt nicht erwähnt, während SHELDON et al. (1983) sie als "azinäre Adenome" bezeichnen. Die Bezeichnung "papilläre Adenome" erscheint jedoch wegen der immer nachweisbaren papillären Proliferationen angebrachter, wenn auch die einzelnen Papillen nicht so deutlich ausgeprägt und ihre Verlaufsrichtung wegen der räumlichen Enge nicht immer zu verfolgen ist. In einzelnen Drüsenalveolen kann jedoch immer ein Beginn des Wachstums anhand der beschriebenen Knospen nachvollzogen werden.

Ein weiterer Schritt hin zur Malignität kann bei den im eigenen Material als "prä maligne Adenome" bezeichneten Neubildungen beobachtet werden. Sie implizieren durch ihre fortschreitende und zum Teil immer deutlichere Proliferation (steigende Zahl von Mitosen) eine potentielle Malignität, die aber zumindest in der Ebene des vorliegenden Präparates nicht verifizierbar ist. Der wertneutralere Begriff des "borderline-tumours" (PARK 1980) wäre für die in der eigenen Arbeit als "prä maligne Adenome" bezeichneten Fälle ebenfalls zutreffend. Der die potentielle maligne Entartung beinhaltende Begriff des "prä malignen Adenoms" erscheint wegen der eindeutig starken Proliferation des Drüsenepithels und des den Adenokarzinomen ähnlichen Erscheinungsbildes trotz der fehlenden eindeutigen Malignitätsindizien vertretbar. Dies scheint insbesondere unter Berücksichtigung der von SMITH et al. (1974) genannten Kriterien der Malignität wie Mehrschichtigkeit des Epithels und Verzweigung der Papillen akzeptabel.

Die "Adenokarzinome" können als ein weiterer Schritt in der hier aufgestellten Hypothese zur formalen Entwicklung

der Tumoren der Harderschen Drüse angesehen werden. Sie unterscheiden sich von den als prämaligne klassifizierten Adenomen durch ihre vielleicht etwas höhere Zelldichte, ihre höhere Mitoserate, vor allem aber durch die bei diesen Tumoren anhand der beschriebenen Kriterien (infiltrativ-destruktive Invasion benachbarter Strukturen, Metastasierung) eindeutig nachweisbare Malignität. Die einzelnen Zellen gleichen bei den Adenokarzinomen noch bis auf die Unregelmäßigkeit ihrer Lipidvakuolen weitgehend den Drüsenzellen, was sich dann bei den "Wenig Differenzierten Karzinomen" zu ändern beginnt (fortschreitender Verlust der Sekretionsfähigkeit, Kernpleomorphie, beginnende Spindelzelligkeit). Die wenig differenzierten Karzinome sind zu Beginn von einzelnen Zellsträngen durchsetzt, die durch ihre Kernatypie und das Annehmen eines spindelförmigen Aussehens den Eindruck einer Entdifferenzierung erwecken. Diese soliden Stränge werden immer häufiger und das Gesamtbild des Tumors wird dadurch immer zelldichter, bis schließlich beim "Undifferenzierten Karzinom" nur noch ganz vereinzelt aus sezernierenden Zellen bestehende, an die ursprüngliche Drüse erinnernde, Zellverbände nachweisbar sind. Die Zellen der undifferenzierten Karzinome sind dann wegen ihrer starken Pleomorphie und der dominierenden Spindelzellform nicht mehr ohne weiteres als Epithel der normalen Harderschen Drüse zu erkennen. Besonders auffällig waren bei diesen Tumoren die häufig anzutreffenden und oft große Ausmaße annehmenden Felder der Regression. Bei zwei Fällen eines undifferenzierten Karzinoms fand sich in einem anderen Teil der Drüse ein durch eine Abszedierung komplett eingeschmolzenes Drüsengewebe. Wegen der in dem Abszeß nicht mehr erkennbaren Drüsenstruktur und Zellmorphologie konnte jedoch eine Entstehung über eine Einschmelzung aus einem undifferenzierten Karzinom nicht belegt werden.

Bezüglich der Metastasierungsrate der Tumoren der Harderschen Drüse kann aufgrund der geringen Zahl von nur zwei Tochtergeschwülste ausbildenden Karzinomen im eigenen Unter-

suchungsgut keine weiterreichende Aussage getroffen werden. Die von UPTON et al. (1960) und TUCKER (1979) beobachtete lymphogene Metastasierung der bösartigen Tumoren der Harderschen Drüse kann weder aufgrund der Befunde des eigenen Untersuchungsgutes noch des gesamten Sektionsmaterials des Institutes für Pathologie der GSF (LUZ 1988) bestätigt werden, da nicht in einem einzigen Fall eine Metastasierung in einem tributpflichtigen Lymphknoten histologisch nachgewiesen werden konnte. Da die oben genannten Autoren zudem keine Abbildung einer Metastase eines Tumors der Harderschen Drüse in einem Lymphknoten wiedergeben, scheint es sich bei deren Aussage lediglich um eine Vermutung zu handeln. Da aber sowohl im eigenen Untersuchungsgut als auch bei den von SHELDON et al. (1983) untersuchten Tieren Tochtergeschwülste der Karzinome der Harderschen Drüse nur in den Lungen nachweisbar waren, muß bis zur Belegung einer lymphogenen von einer hämatogenen Metastasierung der Tumoren der Harderschen Drüse ausgegangen werden.

Die Beobachtung, daß im eigenen Untersuchungsgut in den tumorös veränderten Arealen der Harderschen Drüse keine Porphyrinkristalle oder -schollen vorkamen, kann für die von WATANABE (1980) aufgestellte Hypothese sprechen, in der der Autor aufgrund der ultrastrukturellen Unterschiede zwischen A- und B-Zellen die Porphyrinbildung den B-Zellen zuschreibt, während die A-Zellen für die Lipidproduktion zuständig sein sollen. Es wäre dann denkbar, daß es sich bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tumoren der Harderschen Drüse um aus A-Zellen bestehende Blastome handelt und die porphyrinsezernierenden B-Zellen funktionell in den Hintergrund treten. Eine Unterscheidung von A- und B-Zellen war im eigenen Material auch bei den ca 3 µm dünnen Methylmethacrylat-Schnitten lichtoptisch nicht möglich, so daß diese Frage einer speziellen elektronenoptischen Untersuchung vorbehalten bleiben muß, wie auch die der Harderschen Drüse der Nager von SHIRAMA et al. (1981a,b), PAYNE et al. (1979), BROWNSCHIEDLE und NIEWENHUIS (1978) und KENNEDY

(1970) für die weitere Erforschung der humanen erythropoetischen Porphyrie zugeschriebene Modellfunktion nur auf diesem Weg zu weiteren Ergebnissen führen wird.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, einen Vorschlag zur Verbesserung der als unzureichend und zum Teil widersprüchlich empfundenen histologischen Klassifikation der Tumoren der Harderschen Drüse der Maus zu erstellen. Gleichzeitig wird die spontane Inzidenz der Tumoren der Harderschen Drüse im Vergleich der drei Mäuseinzuchtstämme NMRI, CBA und Balb/c untersucht.

In einer ausführlichen tierartlich vergleichenden Literaturübersicht werden Anatomie und physiologische Bedeutung der retrobulbär gelegenen Harderschen Drüse besprochen. Besondere Berücksichtigung finden dabei der histologische Aufbau und die verschiedenen, zum Teil in ihrer Bedeutung noch unklaren exkretorischen und innersekretorischen Funktionen der Harderschen Drüse.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tumoren der Harderschen Drüse entstammen einer Population von 2553 weiblichen Inzuchtmäusen (1282 NMRI-, 821 CBA- und 500 Balb/c-Mäuse), die in verschiedenen Versuchen zur Pathogenese strahleninduzierter Knochentumoren als Kontrolltiere verwendet wurden.

Bei 91 der insgesamt 2553 untersuchten Mäuse konnte ein Tumor der Harderschen Drüse diagnostiziert werden, was einer Spontaninzidenz von 2,18 % bei den NMRI-, von 5,96 % bei den CBA- und von 2,8 % bei den Balb/c-Mäusen entspricht. Zwei Malignome der Harderschen Drüse metastasierten in die Lungen. Die Tumoren der Harderschen Drüse treten ab der Lebensmitte, also etwa ab dem 19. Lebensmonat auf, ihre Häufigkeit nimmt dann mit steigendem Lebensalter zu. Eine Korrelation zwischen Lebensalter und Dignität konnte nicht festgestellt werden.

Die gefundenen Tumoren wurden nach histomorphologischen Kriterien in acht Tumorklassen (Zystadenome, gemischt papillär-zystische Adenome, papilläre Zystadenome, papilläre Adenome, prä maligne Adenome, Adenokarzinome, wenig differen-

zierte Karzinome und undifferenzierte Karzinome der Harderschen Drüse) eingeteilt. Die charakteristischen Merkmale und die biologische Wertigkeit der einzelnen Tumorklassen werden beschrieben und anhand von 25 Abbildungen dargestellt.

Aufgrund der vielfältigen Aufgaben der Harderschen Drüse (Sozialverhalten, Registrierung von Umwelteinflüssen) wird ein Überdenken der die Tumorentstehung möglicherweise promovierenden Haltungsbedingungen, insbesondere der Lichtverhältnisse (Hell-Dunkelphasen, Dämmerungsbeleuchtung für die skotopisch-adaptierte Maus) in den Tierhaltungen von Forschungsinstituten empfohlen. Darüberhinaus werden ausgehend von der Beobachtung, daß in den tumorös entarteten Drüsenarealen keine Porphyrinkristalle gefunden werden, weitergehende Untersuchungen über die Rolle der verschiedenen Zelltypen der Harderschen Drüse bei der Porphyrinbiosynthese empfohlen, dies vor allem wegen des der Drüse zugeschriebenen Modellcharakters bei der Erforschung humaner Porphyrien.

SUMMARY

Histological classification of tumours of the Harderian gland in NMRI, CBA and Balb/c mice

This thesis describes the results of an investigation aimed at developing recommendations for improving the histological classification of tumours of the Harderian gland in mouse - a classification which at present is insufficient and contains a number of contradictions. At the same time the spontaneous incidence of tumours of the Harderian gland was investigated and compared in the three inbred mouse strains NMRI, CBA and Balb/c.

The anatomy and physiological significance of the retrobulbar Harderian gland is considered in a detailed comparative survey of the literature on different animals. Particular attention is paid to the histological appearance of the gland and to the excretory and inner secretory functions, the significance of some of which remains unclear.

The tumours investigated in the work described here were taken from a population of 2553 female inbred mice (1282 NMRI, 821 CBA and 500 Balb/c mice) used as control animals in various experiments on the pathogenesis of radiation-induced bone tumours.

Tumours of the Harderian gland were identified in 91 of the 2553 mice investigated, giving a spontaneous incidence of 2,18 % in NMRI, 5,96 % in CBA and 2,8 % in Balb/c mice. Two malignant Harderian gland tumours metastasized to the lung. Harderian gland tumours first appeared in mid-life, i. e. approximately after the 19th month of life, their frequency then increasing with age. No correlation was observed between degree of malignancy and age.

The tumours were classified into eight classes on the basis of histomorphological features (cystadenoma, mixed

papillary-cystic adenoma, papillary cystadenoma, papillary adenoma, premalignant adenoma, adenocarcinoma, poorly differentiated carcinoma and non-differentiated carcinoma of the Harderian gland). The characteristic features and the biological significance of the different tumour classes are described and depicted in 25 figures.

Considering the variety of functions of the Harderian gland (social behaviour, registration of environmental effects) it is recommended that factors in animal maintenance which could promote the development of tumours, particularly lighting conditions (light-dark phases, twilight conditions for the scotopic-adapted mouse) be carefully reconsidered in the animal houses in research centres. In addition it is recommended that the role in porphyrin biosynthesis of the different cell types in the Harderian gland be investigated, since no porphyrin crystals are found in tumorous areas. This is of particular importance for the accepted use of this gland as model in investigations of human porphyrias.

6. LITERATUR

- ALBINI, B., WICK, G., ROSE, E., ORLANS, E. (1974):
Immunoglobulin production in chicken Harderian glands.
Int. Arch. Allergy 47, 23-34.
- BELLHORN, R. W. (1981): Laboratory animal ophthalmology.
In: Textbook of Veterinary Ophthalmology (Ed.: K. N. Gelatt) Philadelphia: Lea & Febiger, pp. 649-671.
- BOAS, N. F., BATES, R. W. (1954): Role of the thyroid and anterior pituitary glands in the maintenance of the Harderian glands of the rat. Endocrinology 55, 601-612.
- BROWNSCHIEDLE, C. M., NIEWENHUIS, R. J. (1978):
Ultrastructure of the Harderian gland in male albino rats. Anat. Rec. 190, 735-754.
- BUBENIK, G. A., BROWN, G. M., GROTA, L. J. (1976):
Immunohistochemical localization of melatonin in the rat Harderian gland. J. Histochem. Cytochem 24, 1173-1177.
- BUBENIK, G. A., PURTILL, R. A., BROWN, G. M., GROTA, L. J. (1978): Melatonin in the retina and the Harderian gland. Ontogeny, diurnal variations and melatonin treatment. Exp. Eye Res. 27, 323-333.
- BUCANA, C. D., NADAKAVUKAREN, M. J. (1972): Fine structure of the hamster Harderian gland. Z. Zellforsch. 129, 178-187.
- BURKHARDT, R. (1970): Farbatlas der klinischen Histo-pathologie von Knochenmark und Knochen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, S. 8-10.
- BURNS, R. B. (1979): Histological and immunological studies on the fowl lacrimal gland following surgical excision of Harder's gland. Res. Vet. Sci. 27, 69-75.
- BUSCHKE, W. (1933): Die Hautdrüsenorgane (Hardersche Drüsen, Inguinaldrüsen, Präputialdrüsen, Analdrüsen, Kaudaldrüsen, Kieferdrüsen) der Laboratoriumsnagetiere und die Frage ihrer Abhängigkeit von den Geschlechtsdrüsen. Z. Zellforsch. 18, 217-243.
- CARDINALI, D. P., WURTMAN, R. J. (1972): Hydroxyindole-O-Methyl transferases in rat pineal, retina and Harderian gland. Endocrinology 91, 247-252.
- CHIQUOINE, A. D. (1958): The identification and electron microscopy of myoepithelial cells in the Harderian gland. Anat. Rec. 132, 569-583.

- CLABOUGH, J. W., NORVELL, J. E. (1973): Effects of castration, blinding, and the pineal gland on the Harderian glands of the male golden hamster. *Neuroendocrinology* 12, 344-353.
- CLAPP, N. K., DARDEN, E. B., JERNIGAN M. C. (1974): Relative effects of whole-body sublethal doses of 60-MeV protons and 300-kVp X-rays on disease incidence in RF mice. *Radiat. Res.* 57, 158-186.
- COHN, S. A. (1955): Histochemical observations on the Harderian gland of the albino mouse. *J. Histochem. Cytochem.* 3, 342-353.
- COSGROVE, G. E., SATTERFIELD, L. C., BOWLES, N. D., KLIMA, W. C. (1978): Diseases of aging untreated virgin female RFM and BALB/c mice. *J. Gerontol.* 33, 178-183.
- DELLA PORTA, G., CABRAL, J. R., ROSSI, L. (1978): Carcinogenicity study of Rifampicin in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43, 293-302.
- DERRIEN, E., TURCHINI, J. (1924): Sur l'accumulation d'une porphyrine dans la glande de Harder des Rongeurs du genre Mus et sur son mode d'excrétion. *CR Soc. Biol.* 91, 637-639.
- DI MAJO, V., COPPOLA, M., REBESSI, S., BASSANI, B., ALATI, T., SARAN, A., BANGRAZI, C., COVELLI, V. (1986): Dose-response relationship of radiation-induced Harderian gland tumors and myeloid leukemia of the CBA/Cne mouse. *JNCI* 76, 955-966.
- EBLING, F. J., EBLING, E., RANDALL, V., SKINNER, J. (1975): The effects of hypophysectomy and of bovine growth hormone on the responses to testosterone of prostate, preputial, Harderian and lachrymal glands and of brown adipose tissue in the rat. *J. Endocr.* 66, 401-406.
- FESTING, F. W. (1979): Strain characteristics. In: *Inbred Strains in Biomedical Research*. London: MacMillan, pp. 152-210.
- FIGGE, F. H. J., STRONG, L. C., STRONG, L. C. Jr., SHANBROM, A. (1942): Fluorescent porphyrins in Harderian glands and susceptibility to spontaneous mammary carcinoma in mice. *Cancer Res.* 2, 335-342.
- FIGGE, F. H. J., DAVIDHEISER, R. H. (1960): Influence of hypophysectomy on porphyrin synthesizing enzyme activity of rat Harderian glands and livers. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 103, 64-66.

- FRITH, C. H., BOOTHE, A. D., GREENMAN, D. L., FARMER, J. H. (1979): Correlations between gross and microscopic lesions in carcinogenic studies in mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 3, 139-153.
- FRITH, C. H., LITTLEFIELD, N. A., UMHOLTZ, R. (1981): Incidence of pulmonary metastases for various neoplasms in BALB/cStCrIfC3H/Nctr female mice fed N-2-Fluorenyl-acetamide. *JNCI* 66, 703-712.
- FRY, R. J. M., ALLEN, K. H., LOMBARD, L. S., SALLESE, A. R., STAFFELDT, E. F., RUST, J. H., AINSWORTH, E. J. (1976a): The synergistic effect of pituitary isografts on radiation induction of Harderian gland tumors. *Radiat. Res.* 67, 570 (Meeting Abstract).
- FRY, R. J. M., GARCIA, A. G., ALLEN, K. H., SALLESE, A., STAFFELDT, E., TAHMISIAN, T. N., DEVINE, R. L., LOMBARD, L. S., AINSWORTH, E. J. (1976b): Effect of pituitary isografts on radiation carcinogenesis in mammary and Harderian glands of mice. In: *Biological and Environmental Effects of Low-Level Radiation*, Vol. 1, Wien, International Atomic Energy Agency, pp. 213-226.
- FRY, R. J. M., AINSWORTH, E. J. (1977): Radiation injury: some aspects of the oncogenic effects. Pathologic responses to environmental factors, *Fed. Proc.* 36, 1703-1707.
- GRAFFLIN, A. L. (1942): Histological observations upon the porphyrin-excreting Harderian gland of the albino-rat. *Am. J. Anat.* 71, 43-64.
- HALEY, T. J., FARMER, J., JAQUES, W. E., FRITH C., SPROWLS, R. W., SCHIEFERSTEIN, G. (1976): Dose-response hyperplasia and neoplasia from feeding N-2-fluorenylacetamide (2-FAA) to BALB/c mice for varying time intervals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 152, 156-159.
- HARDER, J. J. (1694): Glandula nova lachrymalis una cum ductu excretorio in cervis et damis. *Acta Eruditorum lipsiae*, 49-52.
- HEBEL, R., STROMBERG, M. W. (1976): *Anatomy of the Laboratory Rat*. Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 145-152.
- HOFFMAN, R. A. (1971): Influence of some endocrine glands, hormones and blinding on the histology and porphyrins of the Harderian glands of golden hamsters. *Am. J. Anat.* 132, 463-478.

- HOLLAND, J. M., FRY, R. J. M. (1982): Neoplasms of the integumentary system and Harderian gland. In: The Mouse in Biomedical Research, Vol IV: Experimental Biology and Oncology. (Eds.: H. L. Foster, J. D. Small, J. G. Fox) New York, London: Academic Press, pp. 522-526.
- HUHTALA, A., HUIKURI, K. T., PALKAMA, A., TERVO, T. (1977): Innervation of the rat Harderian gland by adrenergic and cholinergic nerve fibres. *Anat. Rec.* 188, 263-272.
- HUMMEL, K. P., RICHARDSON, F. L., FEKETE, E. (1966): Anatomy. In: Biology of the Laboratory Mouse, 2nd edn. (Ed.: E. L. Green) New York: Dover Publ., pp. 247-258.
- INNES, J. R. M., STANTON, M. F. (1961): Acute disease of the submaxillary and Harderian glands (Sialo-dacryoadenitis) of rats with cytomegaly and inclusion bodies. *Am. J. Pathol.* 38, 455-468.
- JACKSON, A. H., KENNER, G. W., SMITH, K. M., SUCKLING, C. J. (1976): Pyrroles and related compounds - XXXVII: Harderoporphyrin. *Tetrahedron* 32, 2757-2762.
- JOHNSON, D. D., RUDEEN, P. K., O'STEEN, W. K. (1979): Photically induced experimental exophthalmos - Role of Harderian and pituitary glands. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 18, 1280-1285.
- JOHNSTON, H. S., MCGADEY, J., THOMPSON, G. G., MOORE, M. R., BREED, W. G., PAYNE, A. P. (1985): The Harderian gland, its secretory duct and porphyrin content in the Plains mouse (*Pseudomys australis*). *J. Anat.* 140, 337-350.
- JOHNSTON, H. S., MCGADEY, J., PAYNE, A. P., THOMPSON, G. G., MOORE, M. R. (1987): The Harderian gland, its secretory duct and porphyrin content in the woodmouse (*Apodemus sylvaticus*). *J. Anat.* 153, 17-30.
- KAMOCKI, W. (1882/83): Über die sogenannte Harder'sche Drüse der Nager. *Ref. Biol. Zbl.* 2, 709-717.
- KASPAREIT, J., DEERBERG, F. (1987): Tumour incidence and tumour spectrum of male Han:NMRI mice. *Z. Versuchstierkd.* 30, 105-109.
- KENNEDY, G. Y. (1970): Harderoporphyrin: A new porphyrin from the Harderian glands of the rat. *Comp. Biochem. Physiol.* 36, 21-36.
- KENNEDY, G. Y., JACKSON, A. H., KENNER, G. W., SUCKLING, C. J. (1970): Isolation, structure and synthesis of a tricarboxylic porphyrin from the Harderian glands of the rat. *FEBS letters* 6, 9-11.

- KIRCHER, C. H., GARNER, F. M., ROBINSON, F. R. (1974): X: Tumours of the eye and adnexa. Bulletin of the WHO, 50, 135-142.
- KLEIN, J. (1975): Biology of the Mouse Histocompatibility-2 Complex. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, pp. 16-30.
- KÜHNEL, W. (1971): Über den Feinbau und die Stoffwechselmöglichkeiten der Harderschen Drüse des Kaninchens. Verh. Anat. Ges. 66, 79-82.
- LADEWIG, P. (1938): Über eine einfache und vielseitige Bindegewebsfärbung (Modifizierung der Mallory-Heidenhainschen Methode). Zeitschrift wiss. Mikrosk. mikrosk. Technik 55, 215-217.
- LENNERT, K. (1961): Lymphknoten: Diagnostik in Schnitt und Ausstrich. Bandteil A: Cytologie und Lymphadenitis. In: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie 1, 3A, (Hrsg.: O. Lubarsch, F. Henke, R. Rössle, E. Uehlinger) Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer.
- LOEWENTHAL, N. (1892): Beitrag zur Kenntnis der Harder'schen Drüse bei den Säugetieren. Anat. Anz. 7, 546-556.
- LOEWENTHAL, N. (1896): Drüsenstudien I: Die Harder'sche Drüse. Int. Mschr. Anat. Physiol. 13, 41-65.
- LUZ, A. (1988): Persönliche Mitteilung
- MADISON, R. M., RABSTEIN, L. S., BRYAN, W. R. (1968): Mortality rate and spontaneous lesions found in 2,928 untreated BALB/cCr mice. JNCI 40, 683-685.
- MARGOLIS, F. L. (1971): Regulation of porphyrin biosynthesis in the Harderian gland of inbred mouse strains. Arch. Biochem. Biophys. 145, 373-381.
- MIOTTI, R. (1965): Die Lymphknoten und Lymphgefäße der weißen Ratte (*Rattus norvegicus* Berkenhout, *Epimys norvegicus*). Acta Anat. 62, 489-527.
- MÜLLER, H. B. (1969): Die postnatale Entwicklung der Harderschen Drüse der weißen Ratte. I. Lichtmikroskopische Befunde. Z. Zellforsch. 100, 421-438.
- MURPHY, E. D. (1966): Characteristic tumors. In: Biology of the Laboratory Mouse, 2nd edn. (Ed.: E. L. Green) New York: Dover Publ., pp. 521-562.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE (1978): Bioassay of Cupferron for possible carcinogenicity. Nat. Cancer Inst. Carcinog. Tech. Rep. Ser. 100, 1-65.

- NATIONAL CANCER INSTITUTE, Carcinogenesis testing program (1979): Bioassay of 6-Nitrobenzimidazole for possible carcinogenicity. Nat. Cancer Inst. Tech. Rep. Ser. 117, 1372-1422.
- NORVELL, J. E., CLABOUGH, J. W. (1972): Adrenergic and cholinergic innervation of the hamster Harderian gland. Science 178, 1102-1103.
- O'STEEN, W. K., KRAEER, S. L., SHEAR, C. R. (1978) Extraocular muscle and Harderian gland degeneration and regeneration after exposure of rats to continuous fluorescent illumination. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 17, 847-856.
- OZAKI, Y., LYNCH, H. J. (1976): Presence of melatonin in plasma and urine of pinealectomized rats. Endocrinology 99, 641-644.
- PANG, S. F., BROWN, G. M., GROTA, L. J., RODMAN R. L. (1976): Radioimmunoassay of melatonin in pineal glands, Harderian glands, retinas and sera of rats or chickens. Endocrinology Fed. Proc. 35, 2669-2674.
- PARK, W. W. (1980): The histology of borderline cancer. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- PAYNE, A. P. (1977): Pheromonal effects of Harderian gland homogenates on aggressive behaviour in the hamster. J. Endocr. 73, 191-192.
- PAYNE, A. P., MCGADEY, J., MOORE, M. R., THOMPSON, G. (1977): Androgenic control of the Harderian gland in the male golden hamster. J. Endocr. 75, 73-82.
- PAYNE, A. P. (1979): The attractiveness of Harderian gland smears to sexually naive and experienced male golden hamsters. Anim. Behav. 27, 997-904.
- PAYNE, A. P., MCGADEY, J., MOORE, M. R., THOMPSON, G. G. (1979): Changes in Harderian gland activity in the female golden hamster during the oestrus cycle, pregnancy and lactation. Biochem. J. 178, 587-604.
- PETERS, A. (1890): Beitrag zur Kenntnis der Harder'schen Drüse. Arch. mikrosk. Anat. 36, 192-203.
- PETERS, R. L., RABSTEIN, L. S., SPAHN, G. J., MADISON, R. M., HUEBNER, R. J. (1972): Incidence of spontaneous neoplasms in breeding and retired breeder BALB/cCr mice throughout the natural life span. Int. J. Cancer 10, 273-282.

- PEVET, P., HETH, G., HIAM, A., NEVO, E. (1984): Photoperiod perception in the blind mole rat (*Spalax Ehrenbergi*, Nehring): Involvement of the Harderian gland, atrophied eyes and melatonin. *J. Exp. Zool.* 232, 41-50.
- POUR, P., KRÜGER, F. W., ÁLTHOFF, J., CARDESA, A., MOHR, U. (1974): Effect of beta-oxidized nitrosamines on Syrian golden hamsters. I. 2-hydroxypropyl-n-propylnitrosamine. *JNCI* 52, 1245-1249.
- POUR, P., MOHR, U., ALTHOFF, J., CARDESA, A., KMOCH, N. (1976): Spontaneous tumors and common diseases in two colonies of Syrian hamsters. IV: Vascular and lymphatic systems and lesions of other sites. *JNCI* 56, 963-974.
- POUR, P., WALLCAVE, L., GINGELL, R., NAGEL, D., LAWSON, T., SALMASI, S., TINES, S. (1979): Carcinogenic effect of N-Nitroso(2-hydroxypropyl)(2-oxopropyl)amine, a postulated proximate pancreatic carcinogen in Syrian hamsters. *Cancer Res.* 39, 3828-3833.
- RAUSCH, R. L., LINDSAY, J. W. (1974): Virus-associated tumours of the Harderian gland in laboratory-reared voles, *Clethrionomys rutilus (pallas)*. *J. Pathol.* 112, 217-242.
- REICHERT, D., SPENGLER, U., ROMEN, W., HENSCHLER, D. (1980): Carcinogenic potential of dichloroacetylene. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* 8, 269-272.
- REICHERT, D., SPENGLER, U., ROMEN, W., HENSCHLER, D. (1984): Carcinogenicity of dichloroacetylene: an inhalation study. *Carcinogenesis* 5, 1411-1420.
- REITER, R. J., KLEIN, D. C. (1971): Observations on the pineal gland, the Harderian glands, the retina, and the reproductive organs of adult female rats exposed to continuous light. *J. Endocr.* 51, 117-125.
- REMMELE, W. (1984): *Pathologie Band 1*, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, S. 330-331.
- ROMEIS, B. (1968): *Mikroskopische Technik*. 16. Aufl., München, Berlin: Verlag R. Oldenbourg.
- ROTHWELL, T. L. W., EVERITT, A. V. (1986): Exophthalmus in ageing rats with Harderian gland disease. *Laboratory Animals* 20, 97-100.
- SAKAI, T. (1981): The mammalian Harderian gland: Morphology, biochemistry, function and phylogeny. *Arch. histol. jap.* 44, 299-333.

- SCHÄFFER, E. (1988): Geschwülste der Lider, des Auges und seiner Adnexe. In: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, 4. Aufl. (Hrsg.: E. Dahme, E. Weiss) Stuttgart: Enke Verlag, S. 385-389.
- SHELDON, W. G., GREENMAN, D. L. (1979): Spontaneous lesions in control BALB/c female mice. J. Environ. Pathol. Toxicol. 3, 155-167.
- SHELDON, W. G., CURTIS, M. B., KODELL, R. L., WEED, L. (1983): Primary Harderian gland neoplasms in mice. JNCI 71, 61-68.
- SHIRAMA, K., FURUYA, T., TAKEO, Y., SHIMIZU, K., MAEKAWA, K. (1981a): Influences of some endocrine glands and of hormone replacement on the porphyrins of the Harderian glands of mice. J. Endocr. 91, 305-311.
- SHIRAMA, K., FURUYA, T., TAKEO, Y., SHIMIZU, K., MAEKAWA, K. (1981b): Sex and strain differences in porphyrin content of Harderian glands of mice. Zool. Mag. 90, 247-250.
- SMITH, H. A., JONES, T. C., HUNT, R. D. (1974): Veterinary Pathology, 4. Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, pp. 190-298.
- STAATS, J. (1985): Standardized nomenclature for inbred strains of mice: Eighth listing. Cancer Res. 45, 945-977.
- STÖTZER, H., NOTMAN, J. (1981): Bedeutung spontan auftretender Tumoren bei Mäusen. AML-Berichte 2, 90-93.
- STRONG, L. C. (1942): Sex differences in pigment content of Harderian glands of mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 50, 123-125.
- TARADACH, C., GREAVES, P. (1984): Spontaneous eye lesions in laboratory animals: Incidence in relation to age. CRC Crit. Rev. Toxicol. 12, 121-147.
- THIESSEN, D. D., CLANCY, A., GOODWIN, M. (1976): Harderian gland pheromone in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). J. Chem. Ecol. 2, 231-238.
- THIESSEN, D. D., KITTRELL, M. W. (1980): The Harderian gland and thermoregulation in the gerbil (*Meriones unguiculatus*). Physiol. Behav. 24, 417-424.
- TILGNER, S. (1968a): Zur Morphologie der Harderschen Drüse der Ratte (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769). Z. Versuchstierkd. 10, 189-194.

- TILGNER, S. (1968b): Die Blutgefäße der Orbita der Ratte (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769). *Anat. Anz.* 122, 403-427.
- TOMIO, J. M., GRINSTEIN, M. (1968): Porphyrin biosynthesis. 5. Biosynthesis of Protoporphyrin IX in Harderian glands. *European J. Biochem.* 6, 80-83.
- TOMIO, J. M., TUZMAN, V., GRINSTEIN, M. (1968): Delta-Aminolevulinatase dehydratase from rat Harderian gland. *European J. Biochem.* 6, 84-87.
- TRAUTWEIN, G. (1982): Tumorstadium. In: *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie*. 9. Aufl., Stuttgart: Enke-Verlag, S. 355-385.
- TUCKER, M. J., DE C. BAKER, S.B. (1967): Tumours of the Harderian gland. In: *Pathology of Laboratory Rats and Mice* (Eds.: E. Cotchin, F. J. C. Roe) Oxford, Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, pp. 805-807.
- TUCKER, M. J. (1979a): The effect of long-term food restriction on tumours in rodents. *Int. J. Cancer* 23, 803-807.
- TUCKER, M. J. (1979b): Tumours of the Harderian gland. In: *Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol II* (Ed.: V. S. Turusov) WHO, International Agency for Research on Cancer.
- ULLRICH, R. L., JERNIGAN, M. C., COSGROVE, G. E., SATTERFIELD, L. C., BOWLES, N. D., STORER, J. B. (1976): The influence of dose and dose rate on the incidence of neoplastic disease in RFM mice after neutron irradiation. *Radiat. Res.* 68, 115-131.
- UPTON, A. C., KIMBALL, A. W., FURTH, J., CHRISTENBERRY, K. W., BENEDICT, W. H. (1960): Some delayed effects of atom-bomb radiations in mice. *Cancer Res.* 20, 1-60.
- VESELINOVITCH, S. D., MIHAILOVICH, N., ITZE, L. (1970): Comparative studies on the kinetics of the neoplastic competence in mice. *Cancer Res.* 30, 2548-2551.
- VESELINOVITCH, S. D., MIHAILOVICH, N., RAO, K. V. N., ITZE, L. (1971a): Perinatal carcinogenesis by Urethan. *Cancer Res.* 31, 2143-2147.
- VESELINOVITCH, S. D., SIMMONS, E. L., MIHAILOVICH, N., RAO, K. V. N., LOMBARD, L. S. (1971b): The effect of age, fractionation, and dose on radiation carcinogenesis in various tissues of mice. *Cancer Res.* 31, 2133-2142.

- VESSELINOVITCH, S. D., RAO, K. V. N., MIHAILOVICH, N., RICE, J. M., LOMBARD, L. S. (1974): Developement of broad spectrum of tumors by Ethylnitrosourea in mice and the modifying role of age, sex, and strain. *Cancer Res.* 34, 2530-2538.
- VESSELINOVITCH, S. D., SIMMONS, E., MIHAILOVICH, N. (1976): The role of total dose, treatment schedule, and recovery period on X-irradiation carcinogenesis. *Radiat. Res.* 67, 628.
- VLAHAKES, G. J., WURTMAN, R. J. (1972): A Mg(2+)-dependent hydroxyindole O-methyltransferase in rat Harderian gland. *Biochim. Biophys. Acta* 261, 194-197.
- WALTER, A. (1924/25): Über die Hautdrüsen mit Lipoid-sekretion bei Nagern. *Beitr. pathol. Anatomie* 73, 142-167.
- WATANABE, M. (1980): An autoradiographic, biochemical, and morphological study of the Harderian gland of the mouse. *J. Morphol.* 163, 349-365.
- WEISSE, I., KÖLLMER, H., TILOV, T., STÖTZER, H. (1975): Spontantumoren bei einem NMRI/Mäuse-Auszuchtstamm. *Z. Versuchstierkd.* 17, 91-98.
- WETTERBERG, L., YUWILER, A., GELLER, E., SCHAPIRO, S. (1970a): Harderian gland: Developement and influence of early hormonal treatment on porphyrin content. *Science* 168, 996-998.
- WETTERBERG, L., YUWILER, A., ULRICH, R., GELLER, E., WALLACE, R. (1970b): Harderian gland: Influence on pineal hydroxyindole-O-methyltransferase activity in neonatal rats. *Science* 170, 194-196.
- WETTERBERG, L., GELLER, E., YUWILER, A. (1970c): Harderian gland: An extraretinal photoreceptor influencing the pineal gland in neonatal rats? *Science* 167, 884-885.
- WIGHT, P. A. L., BURNS, R. B., ROTHWELL, B., MACKENZIE G. M. (1971): The Harderian gland of the domestic fowl. I. Histology, with reference to the genesis of plasma cells and Russell bodies. *J. Anat.* 110, 307-315.
- WOODHOUSE, M. A., RHODIN, J. A. G. (1963): The ultrastructure of the Harderian gland of the mouse with particular reference to the formation of its secretory products. *J. Ultrastruct. Res.* 9, 76-98.

WOODING, F. B. P. (1980): Lipid droplet secretion by the rabbit Harderian gland. J. Ultrastruct. Res. 71, 68-78.

ZIETSMANN, O. (1977): Die Nebenorgane des Auges, Organa oculi accessoria. In: Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere, (Hrsg.: Ellenberger, Baum) 18. Aufl. Reprint. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, pp. 988-993.

Nach Beendigung der vorliegenden Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. E. Dahme für die Übernahme der Dissertation bedanken. Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Ekkehard Schäffer für die Überlassung des Themas sowie die stets gewährte Hilfe in Rat und Tat. Bei Herrn Professor Dr. A. Luz bedanke ich mich ganz herzlich für die Überlassung des für die Arbeit notwendig gewordenen Materials und der stets hilfsbereiten Unterstützung sowie der Ermöglichung der Durchführung der Arbeit am Institut für Pathologie der GSF. Besonderer Dank gilt auch den Mitarbeitern des Instituts für die nette Unterstützung bei den praktischen Arbeiten.

Lebenslauf

Name:	Georg Kehrein
geb. am.:	14. Juni 1959
geb. in:	Thalfang
Eltern:	Bärbel geb. Martin und Dieter Kehrein
1965 - 1969	Katholische Volksschule Thalfang
1969 - 1978	Staatl. Neusprachl. Gymnasium Hermeskeil Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
1978 - 1979	Grundwehrdienst in Kerpen/Rhld
1979 - 1981	Ausbildung zum Tierartzhelfer in Birkenfeld/Nahe
1981 - 1986	Studium der Tiermedizin an der Ludwig- Maximilians- Universität München.
1986 - 1988	Arbeit an der vorliegenden Dissertation am Institut für Pathologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung in Neuherberg.
Zur Zeit	Praxisassistent in Bickendorf/Eifel

Bickendorf, 6. November 1988

